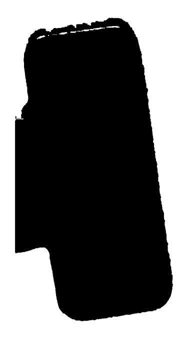
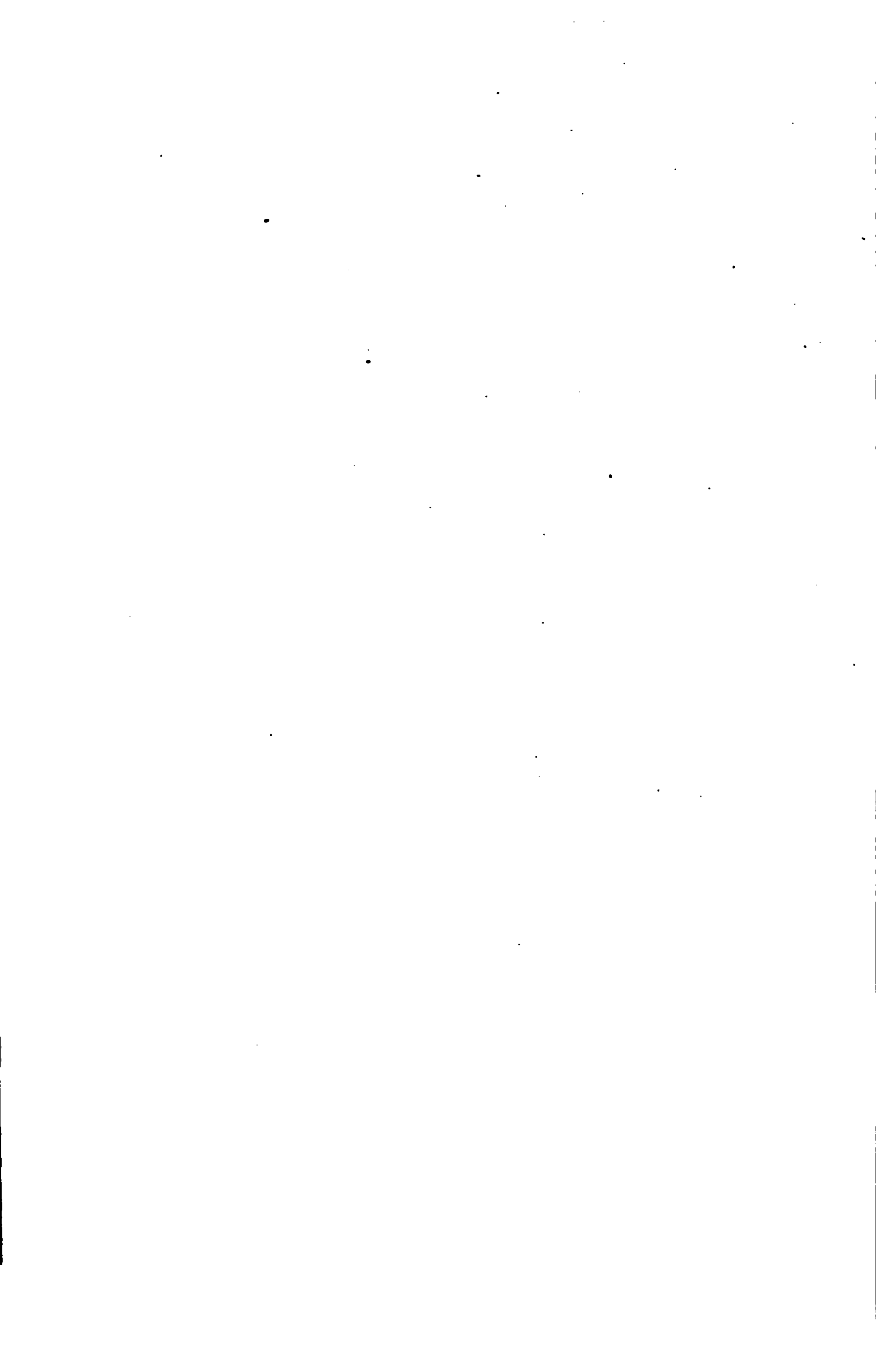





UNIVERSITY
OF CALIFORNIA
No







Virchows Archiv

für

pathologische Anatomie und Physiologie

und für

klinische Medizin.

Herausgegeben

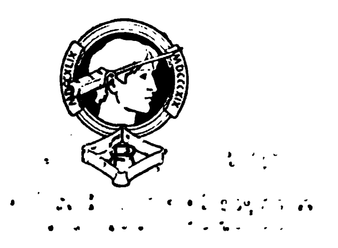
von

Johannes Orth.

Band 191.

Folge XIX. Band I.

Mit 13 Tafeln und 39 Textfiguren.



Berlin

Druck und Verlag von Georg Reimer

1908.

Inhalt des 191. Bandes.

Erstes Heft (8. Januar).

Zweites Heft (7. Februar).

Drittes Heft (7. März).

I.

Über die Intravasation des anthrakotischen Pigmentes in die Blutgefäße der Lungen[1].

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute in Straßburg i. E.)

Von

Dr. Sakaye Ohkubo.

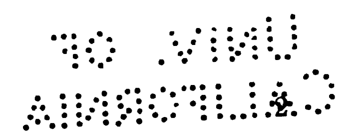
aus Tokio, Japan.

(Hierzu Taf. I, II.)

Für die jetzt als häufig vorkommend konstatierte Weiterverbreitung des anthrakotischen Pigmentes von den Lungen aus in den übrigen Körper des Menschen, zumal in die Leber, die Milz und die Abdominallymphdrüsen, werden verschiedene Wege angenommen.

Im Jahre 1878, also vor nunmehr drei Jahrzehnten, veröffentlichte Soyka zum ersten Male einen Fall, welcher einen 70jährigen-Emphysematiker betraf, und in welchem er anthrakotisches Pigment in der Milz, der Leber und den Nieren, wenn auch in letzteren in weit geringerem Maße, nachweisen konnte. Dabei sprach er die Meinung aus, daß das anthrakotische Pigment, nachdem es inhaliert worden war, zuerst in die Lymphgefäße der Lungen und von da, nachdem es die bronchialen und trachealen Drüsen und weiterhin den Ductus thoracicus passiert hatte, in das Blut gelangt war, um schließlich von den Kapillaren aus in den einzelnen Organen abgelagert zu werden. Im Gegensatz dazu wurde von

[1]) Besprochen von Prof. Chiari im naturwissenschaftlich-medizinischen Verein in Straßburg am 17. Mai 1907.



v. Recklinghausen die Ansicht begründet, daß ein direkter Transport des Rußes aus den Alveolen der Lunge durch den Pleurasack in die Saftkanäle der Pleura parietalis stattfinde. Eine wesentliche Stütze und Ergänzung erhielt diese Lehre durch die eingehenden Untersuchungen von Weintraud, welcher sich dahin äußerte, daß die Anthrakose der Bauchorgane dadurch zustande kommt, daß der Kohlenstaub vom Lungenhilus aus durch einen retrograden Transport mittels des Lymphstromes durch die Mediastinallymphdrüsen und das Zwerchfell hindurch seinen Weg nimmt. Im Jahre 1888 wies Weigert darauf hin, daß die „Anhäufung von Kohle in Körperorganen ein ungemein häufiger Prozeß ist, und zwar daß speziell von älteren Individuen die meisten diese Affektion zeigen“. Als die Vermittler der Kohlenstaubmetastase bezeichnete er die Blutgefäße im Bereiche des Lungenhilus, mit welchen die anthrakotischen Bronchialdrüsen verwachsen und in deren Wände sie durchbrechen. Dann folgte eine Arbeit von Roth (1884), der sich ganz auf die Seite Weigerts stellte und zeigte, daß die Untersuchungen, welche er auf Weigerts Mitteilung hin vorgenommen hatte, durchaus für die Richtigkeit der Beobachtung Weigerts sprachen, und daß diejenigen Fälle, in welchen bei allgemeiner Anthrakose ein Durchbruch anthrakotischer Lymphdrüsen in die Hilusgefäße der Lungen nachweisbar war, meist Leute über 50 Jahre betrafen. Auch Gaertner (1885) und noch neuerdings Askanazy nahmen vollkommen diesen Standpunkt ein und gelangten zum Schluß, daß die so überaus häufigen Staubmetastasen als Folge eines pathologischen Einbruchs des Kohlenstaubes in die Wand der Blutgefäße des Lungenhilus anzusehen sind. Bezüglich der Propagation des Kohlenpigmentes auf dem Wege der Blutbahn wies Arnold in mehreren Arbeiten noch auf eine andere Möglichkeit hin, nämlich darauf, daß die Intravasation des anthrakotischen Pigmentes in die Blutgefäße innerhalb der Lungen selbst stattfinden könne.

Schließlich möchte ich noch der Ansicht Erwähnung tun, daß auch der Darmkanal als Eintrittspforte des Kohlenstaubes in den menschlichen Körper in Betracht komme, von wo er schließlich in die Lungen verschleppt und hier abgelagert werde. Diese letzte Auffassung der Weiterverbreitung des Kohlenpigmentes

findet sich insbesondere bei Villaret, Vansteenberghe und Grysez. Da aber diese Behauptungen, insbesondere diejenigen von Vansteenberghe und Grysez, welche vor kurzem die Frage der Herkunft des anthrakotischen Lungenpigmentes von neuem aufwarfen, durch die Arbeiten von Mironesco, Bennecke, Aschoff, Beitzke, Moritz und Schultze vollkommen wiederlegt sind, und man jetzt infolgedessen diese Frage als eine erledigte zu betrachten pflegt, so kann ich es mir wohl versagen, auf dieselbe näher einzugehen. Ich darf mich vielmehr damit begnügen, hier zu erwähnen, daß man jetzt mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit sagen kann: die Anthrakose der abdominalen Organe kommt nur von den Lungen aus zustande.

Es ist eine allseitig anerkannte Tatsache, daß die einmal inhalierten Kohlenpartikelchen gewissermaßen physiologisch mittels des Lymphstromes den Bronchialdrüsen zugeführt werden und damit die Entlastung der Lunge von Staub sich vollzieht, was die experimentellen Untersuchungen von Knauf, v. Ins, Ruppert, Arnold u. a. zur Genüge bewiesen haben. Diese Abfuhr des anthrakotischen Pigmentes aus den Lungen ist beim Emphysen eine so starke, daß diese Partien infolge der starken Depigmentation ganz albinistisch erscheinen. (Taf. I, Fig. 1.)

Was den Albinismus der Lunge anbelangt, so hat Virchow zuerst die Aufmerksamkeit der Autoren darauf hingelenkt. Er schreibt: „Es kommt nämlich zuweilen vor, daß gerade die Abschnitte der Lunge, welche von dem Emphysem getroffen sind, ganz farblos erscheinen, daß also die schwarzen Flecken und Zeichnungen, die wir sonst regelmäßig antreffen, die sogenannten Pigmentflecke, in ihnen gänzlich fehlen.“ Er bezeichnete diese Zustäden als „albinistisch“ und führte dieselben auf die allerfrüheste Kindzeit zurück. Neuestens berichtete Orth an der Hand von zwei Fällen solcher albinistischer Lungen, daß es sich dabei um einen Fehler in der ersten Anlage, i. e. um eine kongenitale Abnormität handelte. Es liegt mir nichts ferner, als dieser Anschauung im allgemeinen entgegentreten zu wollen; ich gebe vielmehr zu, daß es wohl auch eine solche ursprüngliche albinistische Beschaffenheit von Lungenpartien gibt, nämlich wenn das anthra-

kotische Pigment in solche Lungenpartien nicht gelangen konnte; des weiteren möchte ich aber nur auf den akquirierten Albinismus der Lungen eingehen. Grawitz stellte die generelle Behauptung auf, daß dieser Pigmentmangel in emphysematösen Stellen sich dadurch erklären lasse, daß die Pigmentkörnchen als Inhalt einer „erwachenden Zelle" in die Lymphwege übertreten. Dürck sah den Grund darin, daß einerseits die Pigmentschollen in dem emphysematös erweiterten Gewebe weiter auseinander gelegt werden, wodurch ein makroskopisch helleres Aussehen resultiert und andererseits das ursprünglich in Alveolar- oder Blutgefäßepithelien eingeschlossene Pigment durch den fettigen Zerfall derselben frei wird und resorbiert wird. Hierher gehört auch die Auffassung Kaufmanns, der betonte, daß das Kohlenpigment mit dem Schwund der Alveolaresrepta schwindet und schließlich die stark emphysematösen Stellen heller werden.

Nach dem Gesagten schien es angezeigt, die so häufige und auffallende Depigmentation der emphysematösen Lunge besonders von älteren Individuen einer systematischen genaueren Untersuchung zu unterziehen und speziell die Bahnen der Abfuhr des anthrakotischen Pigmentes aus den Lungen zu erforschen. Herr Prof. Chiari stellte mir hierzu das reichhaltige Material des hiesigen pathologischen Institutes zur Verfügung.

Die Zahl der Fälle, welche ich der genaueren Untersuchung unterworfen habe, beläuft sich auf 50. In 6 Fällen wurden nur die Lungen, in 44 Fällen außer den Lungen auch die Abdominalorgane, so namentlich die Leber, die Milz, die Nieren und die abdominalen Lymphdrüsen untersucht. Von den 44 Fällen wurde in 36 Fällen, wie es aus der nachstehenden Tabelle I ersichtlich ist, die Verschleppung des anthrakotischen Pigmentes in die genannten Unterleibsorgane und oft auch in das Knochenmark konstatiert.

Bei diesen 44 Fällen handelte es sich größtenteils um ein chronisches, substantielles Emphysem (seniles Emphysem) und darunter waren nur zehn Fälle, welche Individuen unter sechzig Jahren betrafen. Was die Lokalisation der Depigmentierung der Lungen anbetrifft, so zeigte sich, daß die vorderen Abschnitte besonders bevorzugt sind und daß diese Depigmentation in der Mehrzahl der Fälle fast parallel sowohl mit dem Alter der Indivi-

Tabelle I.

Nummer und Datum des Falles.	Alter und Geschlecht.	Makroskopischer Befund der Lungen. Depigmentation.	Anthrakotisches Pigment in der Leber und Milz; makroskopisch und mikroskopisch.	Anthrakotisches Pigment auch in den Lymphdrüsen des Bauches.
1. 14. 11. 06	60 j. ♀	Starkes Emphysem; die sämtlichen Lungenlappen diffus depigmentiert, die vorderen Ränder stärker wie die übrigen Partien.	Makroskopisch nicht wahrnehmbar; mikroskopisch in gewöhnlicher Anordnung u. Verteilung.	Makroskopisch schon wahrnehmbar.
2. 26. 11. 06	67 j. ♀	Wie bei 1.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
3. 4. 12. 06	74 j. ♂	Wie bei 1.	Wie bei 1.	Makro- und mikroskopisch nicht nachweisbar.
4. 5. 12. 06	ca. 65 j. ♀	Starkes Emphysem; die vorderen Ränder der l. Lunge stärker depigmentiert wie die sonstigen Partien.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
5. 7. 12. 06	72 j. ♀	Starkes Emphysem; der Mittellappen der r. Lunge stärker albinistisch wie die anderen Lungenlappen.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
6. 12. 12. 06	60 j. ♂	Ziemlich starkes Emphysem: die vorderen Hälften beider Lungen pigmentärmer als die sonstigen Teile.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
7. 14. 12. 06	65 j. ♂	Starkes Emphysem; sonst wie bei 6.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
8. 17. 12. 06	61 j. ♂	Wie bei 7.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
9. 18. 12. 06	54 j. ♂	Schwaches Emphysem; die vorderen Abschnitte etwas depigmentiert.	Makro- u. mikroskopisch nicht nachweisbar.	Wie bei 3 negativ.
10. 22. 12. 06	52 j. ♂	Wie bei 9.	Wie bei 9 negativ.	Wie bei 3 negativ.
11. 24. 12. 06	66 j. ♂	Ziemlich starkes Emphysem; die vorderen Ränder der l. Lunge heller, als die der rechten.	Wie bei 1.	Wie bei 1.

Tabelle I.

Nummer und Datum des Falles.	Alter und Geschlecht.	Makroskopischer Befund der Lungen. Depigmentation.	Anthrakotisches Pigment in der Leber und Milz; makroskopisch und mikroskopisch.	Anthrakotisches Pigment auch in den Lymphdrüsen des Bauches.
12. 31. 12. 06	55 j. ♂	Schwaches Emphysem; der vordere Abschnitt des l. Oberlappens etwas depigmentiert.	Wie bei 3 negativ.	Wie bei 3 negativ.
13. 9. 1. 07	58 j. ♂	Schwaches Emphysem; die vorderen Abschnitte ziemlich stark albinistisch.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
14. 10. 1. 07	77 j. ♂	Starkes Emphysem; diffuse Depigmentierung aller Lungenlappen, besonders stark der vorderen Partien.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
15. 14. 1. 07	73 j. ♂	Wie bei 14.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
16. 15. 1. 07	68 j. ♂	Wie bei 14.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
17. 19. 1. 07	83 j. ♂	Wie bei 14.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
18. 19. 1. 07	78 j. ♂	Wie bei 14.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
19. 21. 1. 07	62 j. ♀	Ziemlich starkes Emphysem; die vorderen Partien beider Lungen pigmentärmer.	Wie bei 1.	Wie bei 3 negativ.
20. 21. 1. 07	61 j. ♂	Starkes Emphysem; stärkere Depigmentierung der vorderen Lungenpartien.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
21. 25. 1. 07	43 j. ♂	Starkes Emphysem; die vorderen Abschnitte der l. Lunge heller.	Wie bei 3 negativ.	Wie bei 3 negativ.
22. 26. 1. 07	56 j. ♂	Starkes Emphysem; beide Lungen sehr schwarz, nur die vorderen Partien derselben stark albinistisch.	Makroskopisch schon nachweisbar.	Wie bei 1.
23. 26. 1. 07	43 j. ♂	Schwaches Emphysem; die vorderen Ränder aller Lungenlappen etwas heller.	Wie bei 3 negativ.	Wie bei 2 negativ.

Tabelle I.

Nummer und Datum des Falles.	Alter und Geschlecht.	Makroskopischer Befund der Lungen. Depigmentation.	Anthrakotisches Pigment in der Leber und Milz; makroskopisch und mikroskopisch.	Anthrakotisches Pigment auch in den Lymphdrüsen des Bauches.
24. 29. 1. 07	69 j. ♀	Starkes Emphysem; der r. Unter- und l. Oberlappen stärker pigmentarm.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
25. 29. 1. 07	71 j. ♀	Starkes Emphysem; beide Lungen diffus pigmentarm, besonders mehr die vorderen Abschnitte der r. Lunge.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
26. 30. 1. 07	88 j. ♀	Der Befund der Lungen im Wesentlichen wie bei 25; nur die Depigmentierung der vorderen Abschnitte beider Lungen etwas intensiver.	Derselbe Befund wie bei 22.	Wie bei 1.
27. 2. 2. 07	73 j. ♂	Starkes Emphysem; mehr diffuse Depigmentierung, der r. Oberlappen und die vorderen Ränder der l. Lunge etwas stärker.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
28. 4. 2. 07	57 j. ♂	Ziemlich starkes Emphysem; die vorderen Abschnitte beider Lungen etwas heller.	Wie bei 3 negativ.	Wie bei 3 negativ.
29. 4. 2. 07	79 j. ♀	Starkes Emphysem; beide Lungen diffus albinistisch.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
30. 4. 2. 07	76 j. ♂	Ziemlich starkes Emphysem; sonst wie bei 29.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
31. 6. 2. 07	70 j. ♀	Starkes Emphysem; beide Lungen mehr diffus pigmentarm, besonders stark die vorderen Abschnitte.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
32. 7. 2. 07	80 j. ♀	Derselbe Befund, wie bei 31.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
33. 7. 2. 07	79 j. ♀	Derselbe Befund, wie bei 32; nur etwas intensiver.	Derselbe Befund wie bei 22.	Wie bei 1.

Tabelle I.

Nummer und Datum des Falles.	Alter und Geschlecht.	Makroskopischer Befund der Lungen. Depigmentation.	Anthrakotisches Pigment in der Leber und Milz; makroskopisch und mikroskopisch.	Anthrakotisches Pigment auch in den Lymphdrüsen des Bauches.
34. 13. 2. 07	57 j. ♂	Starkes Emphysem; die vorderen Partien beider Lungen stark albinistisch.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
35. 14. 2. 07	27 j. ♀	Ziemlich starkes Emphysem; die vorderen Ränder beider Lungen etwas heller.	Wie bei 3 negativ.	Wie bei 3 negativ.
36. 16. 2. 07	60 j. ♂	Starkes Emphysem; die sämtlichen Lungenlappen pigmentarm, besonders stark die beiden vorderen Ränder.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
37. 20. 2. 07	80 j. ♂	Ganz wie bei 36 beschaffen.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
38. 1. 3. 07	78 j. ♀	Ebenso wie bei 37.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
39. 23. 3. 07	68 j. ♀	Derselbe Befund wie bei 38.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
40. 25. 3. 07	65 j. ♀	Ziemlich starkes Emphysem; diffuse Depigmentierung beider Lungen, die beiden Oberlappen stärker.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
41. 2. 4. 07	73 j. ♂	Starkes Emphysem; diffuse Depigmentierung, besonders entsprechend den beiden vorderen Abschnitten.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
42. 4. 4. 07	60 j. ♂	Wie bei 41.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
43. 5. 4. 07	74 j. ♀	Wie bei 42 beschaffen.	Wie bei 1.	Wie bei 1.
44. 13. 4. 07	72 j. ♀	Starkes Emphysem; beide Lungen sehr dunkel, nur die vorderen Abschnitte stark albinistisch.	Derselbe Befund wie bei 22.	Wie bei 1.

duen als auch mit dem Grade des Emphysems geht. Es besteht aber kein direktes Verhältnis zwischen der Masse der in die anderen Organe verschleppten Kohle und dem Grade des Emphysems und der Depigmentation der Lungen.

Bevor ich zur Frage übergehe, welche Wege in solchen Fällen das anthrakotische Pigment aus den Lungen in die Abdominalorgane genommen hatte, möchte ich hier in Kürze eine Erwähnung meiner Befunde anthrakotischen Pigmentes in der Leber, Milz und dem Knochenmarke vorausschicken. Zur bezüglichen mikroskopischen Untersuchung wurden aus verschiedenen Stellen der genannten Organe Gewebsstücke herausgeschnitten, in Formalin fixiert und teils mit dem Gefriermikrotom, teils nach Zelloidineinbettung geschnitten und davon möglichst viele Schnitte untersucht. Es braucht nicht besonders betont zu werden, daß jedesmal in den Schnitten durch chemische Reaktion auf die anthrakotische Natur der gefundenen Ablagerungen geprüft wurde.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen stimmt im großen und ganzen mit demjenigen von Soyka, Weigert, Arnold, Gaertner, Weintraud, Askanazy u. a. überein. Da genannte Autoren in ihren Arbeiten in ausführlicher Weise darüber berichtet haben, so wird es hier genügen, meine besonderen Detailbefunde in dieser Frage hinzuzufügen.

1. In der Leber.

Makroskopisch konnte ich mit Sicherheit nur in 4 Fällen (Nr. 22, 26, 33, 44) die anthrakotische Pigmentierung wahrnehmen. In den meisten der Fälle fand sich das anthrakotische Pigment in gewöhnlicher Anordnung und Verteilung, nämlich in den interazinösen Bindegewebszügen, meist längs der Verästelungen der Blutgefäße, in der Umgebung der Zentralvenen und sehr häufig im lymphadenoiden Gewebe Arnolds. In mehreren Fällen wurden auch um und in den Blutkapillaren der Leber die Kohlenpartikelchen in Leukocyten eingeschlossen gefunden und auch in den Blutgefäß-Endothelien (v. Kupffersche Sternzellen) nachgewiesen. In einem Falle gelang es mir, das Vorhandensein einiger pigmentführender Leukocyten (Taf. I, Fig. 2) im Lumen einer Vena centralis und Ablagerung anthrakotischen Pigmentes in den Endothelzellen einer Zentralvene (Taf. I, Fig. 3) festzustellen. In

den Leberzellen selbst jedoch konnte ich in Übereinstimmung mit den bisherigen Angaben anderer Autoren niemals Pigmentdeposition nachweisen. Wenn die Leber Anthrakose zeigte, fehlte die Kohlenablagerung in den abdominalen, insbesondere in den periportalen Lymphdrüsen fast niemals, während diese Organe dagegen in einer Reihe von Fällen stets pigmentfrei gefunden wurden, wenn auch die Leber kein Pigment aufwies.

2. In der Milz.

Die Verteilung des anthrakotischen Pigmentes war auch in diesem Organe eine ziemlich regelmäßige. Mit Vorliebe lagerte das Pigment längs der Arterienäste, in den Malpighischen Körperchen und auch in den Balken der Milz meist entlang der Venen. Beobachtete man solche Präparate unter der Öllinse genauer, so konnte man außerdem sehr gewöhnlich wahrnehmen, daß das Pigment an verschiedenen Zellen in der roten Pulpa, auch an die Endothelzellen (Milzzellen) der kapillaren Milzvenen und in einigen Fällen an die der Trabekelvenen gebunden war.

3. Im Knochenmarke.

Die Staubverschleppung in das Knochenmark stellt ebenfalls einen nicht allzu seltenen Befund dar. In einem Falle war ich geradezu überrascht von der Menge staubführender Zellen, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung des frischen Knochenmarkes fast in jedem Gesichtsfelde fand (Taf. I, Fig. 4). Es dürfte deshalb nicht angehen, mit Weintraud diese Befunde als ledigliche Verunreinigungen anzusehen.

In den Nieren war ich trotz vielfacher Bemühung nicht imstande, Kohlenpigment nachzuweisen. Die Staubmetastase muß, wie Askanazy jüngst es beschrieb, überhaupt hier selten und gering sein. Ob sie deshalb eine so geringe Rolle spielt, weil, wie Gaertner meinte, dieses Organ sehr blutreich ist und darin das Blut sehr rasch wechselt, mag vorläufig dahingestellt bleiben.

Schließlich sei es gestattet, noch in Kürze die etwaigen Folgen einer Anthrakose der abdominalen Organe, zumal der Leber, zu berühren. Von Welch wurde eine bis dahin anscheinend kaum bekannte Form der Lebererkrankung unter dem Titel: „Cirrhosis hepatis anthracotica" beschrieben, die nach seiner Ansicht

augenscheinlich durch eine Deposition von großen Mengen Kohlenpigments im interstitiellen Gewebe der Leber bedingt ist. Ich habe selbst niemals gelegentlich meiner Untersuchungen eine derartige pathologische Anthrakose in der Leber gesehen, ebensowenig, wie ich auch sonst in anderen Organen des Abdomens entzündliche Veränderungen als Folge der Anthrakose konstatieren konnte.

Auf welchen Wegen verbreitet sich nun das anthrakotische Pigment aus den Lungen nach den entfernten Organen?

Wie ich bereits oben erwähnt habe, brachte Weigert zuerst in den Verbreitungsmodus des Kohlenpigmentes einiges Licht, indem er konstatierte, daß gelegentlich anthrakotisch indurierte Bronchialdrüsen mit größeren Blutgefäßen, so namentlich mit den Lungenarterien oder Venen, hier und da auch mit der Vena cava oder Vena azygos verwachsen, deren Wandungen durchbrechen und endlich ihren erweichten Inhalt in das Lumen derselben entleeren. Es scheint mir nicht zweifelhaft, daß dieser Invasionsmodus als Quelle einer allgemeinen Anthrakose fungieren kann. Ich war in der Lage, bei meinen Untersuchungen unter den 36 Fällen, in welchen allgemeine Anthrakose festgestellt wurde, zweimal einen Durchbruch im Sinne Weigerts finden zu können. Das eine Mal (Nr. 36) hatte die Perforation in einen rechtsseitigen Hauptstamm der Vena pulmonalis, das andere Mal (Nr. 44) in einen Ast zweiter Ordnung einer linksseitigen Vena pulmonalis sowie in den Stamm einer Arteria pulmonalis dextra stattgefunden. Es ist dies aber eine sehr kleine Anzahl von Fällen im Verhältnis zu der Häufigkeit der Kohlenstaubmetastase. Auch Weintraud gibt an, daß er unter 40 untersuchten Fällen von Staubverschleppung nur eine wirkliche Perforation einer anthrakotischen Drüse in ein Blutgefäß finden konnte.

Arnold hat, wie erwähnt wurde, das Verdienst, auf die Atrophie der Blutgefäße in den Lungen selbst als die Ursache eines Übertrittes von anthrakotischem Pigment in das Blut innerhalb der Lungen hingewiesen zu haben. Ich will hier die Beschreibung Arnolds wörtlich anführen: „In anderen Fällen war ich aber nicht imstande, derartige Beziehungen zwischen anthrakotischen Lymphdrüsen und den Lumina größerer Gefäße nachzuweisen, ohne selbstverständlich daraus einen Schluß auf

ihre Abwesenheit ableiten zu wollen. Dagegen möchte ich noch auf eine andere Möglichkeit hinweisen. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Lungen älterer Leute, welche außer starker Rußablagerung und Emphysem keine Veränderung darboten, fand ich sehr häufig, wie oben bereits erwähnt wurde, Staubablagerung nicht nur in der Adventitia der Gefäße, namentlich der Zweige der Arteria pulmonalis, sondern auch noch innen vom Adventitialraum in der Media und Intima, an dieser bis an das Endothel heranreichend; es handelt sich dabei nicht nur um einzelne Staubkörnchen, sondern um größere in der Intima gelegene Staubhaufen. Die Intima selbst war an diesen Stellen, sowie die ganze Arterienwand sehr stark atrophisch, aber sonst nicht verändert; in den meisten Fällen fand ich das Lumen leer, einigemal enthielt dasselbe Staubzellen, welche der Wand anlagen, einmal war das Lumen mit Zellen gefüllt, von denen einzelne Staub enthielten. Die den Befund von intravaskulären Staubzellen betreffenden Beobachtungen sind zu spärlich und zu vieldeutig, als daß man berechtigt wäre, aus denselben irgend welche Schlüsse zu ziehen. Dagegen habe ich diese Zustände der Anthrakose und Atrophie der Gefäßwände so häufig und in so großer Ausdehnung gefunden, daß mindestens an die Möglichkeit ihrer Beziehung zur Staubverschleppung gedacht werden muß." Nach fünf Jahren, im Jahre 1890, machte A r n o l d nochmals auf diese Befunde aufmerksam. R i b b e r t meinte, daß innerhalb der Lunge sehr gewöhnlich ein Übertritt der Kohlenkörnchen durch die dünneren Wandungen der kleinsten Gefäße in das Lumen geschieht. Aber er tat keine Erwähnung über die näheren Umstände. A s k a n a z y scheint diesem Befunde keine allzugroße Wichtigkeit beilegen zu wollen.

Meine Untersuchungen betrafen speziell diese Frage. Die Lungen der in der Tabelle I erwähnten Fällen wurden alle mikroskopisch in bezug auf das Verhalten der Blutgefäße überhaupt und namentlich der Blutgefäße in den depigmentierten Partien studiert. Dies geschah in folgender Weise: Es wurde zunächst an der im natürlichen Zusammenhange belassenen Lunge die Art und der Grad des Emphysems sowie das eventuelle Vorhandensein einer Depigmentation festgestellt. Ferner wurde stets besonders darauf geachtet, ob nicht eine schon makroskopisch wahrnehmbare Kom-

munikation zwischen Blutgefäßen im Hilus einerseits und Bronchiallymphdrüsen andererseits bestünde. Für histologische Zwecke wurden dann Lungenstückchen aus verschiedenen Stellen der krankhaft veränderten Lungenpartien entnommen und teils in Müller-Formol, teils in Alkohol fixiert und in Zelloidin eingebettet. In der Absicht, möglichst viel Blut in den Gefäßen zu erhalten, wurden in einer Reihe von Fällen vor der Eröffnung der Herzhöhlen in situ die depigmentierten Partien der Lunge abgebunden, dann erst herausgeschnitten, in Alkohol gehärtet und in toto in Zelloidin eingebracht, um die erhoffte Auffindung von pigmentführenden Zellen im Blute zu erzielen. Außerdem wurden zur Kontrolle 10 Fälle von normalen Lungen, welche von 10—44jährigen Individuen stammten, untersucht. Die Schnitte, je nach dem Zwecke 7—30 μ dick, wurden außer mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson, speziell zur Darstellung der elastischen Fasern noch nach der Weigert- und Unnaschen Methode gefärbt; dabei wurde zur Kernfärbung Lithionkarmin angewendet. Ferner habe ich nach Perls und v. Kossa auf die Eisen- und Kalkimprägnationen im elastischen Gewebe geprüft.

Ich möchte sofort die Bemerkung vorausschicken, daß es mir gelungen ist, die Intravasation des anthrakotischen Pigmentes im Sinne Arnolds zu bestätigen, aber nicht in die Arterien, wie er vorwiegend gedacht zu haben scheint, sondern nur in die Venen, und liegt darin geradezu der Schwerpunkt meiner Arbeit.

Was die Ablagerungsstellen des Kohlenpigmentes in der Lunge anbelangt, so stimmen die Meinungen der Autoren im allgemeinen überein. v. Ins, Ruppert, Schottelius, Knauff, Arnold u. a. beschrieben dieselben auf Basis experimenteller Untersuchungen auf das genaueste. Eine erschöpfende Reproduktion dieser Arbeiten wäre im Rahmen dieser Arbeit unmöglich. Nur soviel sei erwähnt, daß die Prädilektionsstellen der Staubdeposition im perivaskulären, peribronchialen, inter- und periinfundibulären Bindegewebe liegen. Bezüglich der Gefäße sagt Arnold, daß der Staub am massenhaftesten an der Außenseite der adventitiellen Lymphräume gegen das umgebende Lungengewebe zu liege, manches Mal aber freier Staub und Staubzellen auch an der inneren, der Gefäßwand zugerichteten Seite der Adventitia vorkommen, aber höchstens die Muscularis erreichen.

In den folgenden Zeilen will ich es versuchen, die bei meiner Untersuchung gewonnenen mikroskopischen Bilder, welche das Eindringen des anthrakotischen Pigmentes in die verdünnte Venenwand illustrieren, zu beschreiben. Nebenbei sei bemerkt, daß es auch für den geübten Mikroskopiker bei der Unterscheidung von Vene und Arterie in den Lungenschnitten bei Anwendung der gewöhnlichen Färbemethoden Schwierigkeiten geben kann, wenn nämlich die Wand der Blutgefäße durch Atrophie alteriert ist. Diese Unterscheidung gelang mir oft nur in der Weise, daß ich viele in Serien zerlegte Präparate sorgfältig miteinander verglich.

Schon bei schwacher Vergrößerung fiel es auf, daß die Wände der Lungenvenen stets eine starke Entartung aufwiesen und nicht nur wie gewöhnlich das perivaskuläre Bindegewebe, sondern auch die innern Lagen der Venenwand von Kohlenpigment durchsetzt waren (Taf. I, Fig. 5). Die Lokalisation dieses Pigmentes in den einzelnen Wandschichten der Vene war sehr mannigfaltig; einmal nur in der Media, einmal nur in der Intima, ein andermal bis in das Lumen hineinreichend, ja sogar durch das Endothel hindurch ins Lumen hineinragend. Was die Ausdehnung und die Anordnung des Staubes in den einzelnen Gefäßschichten anlangt, so war das Bild auch hier ein verschiedenartiges, indem das Pigment bald nur zirkumskript oder nur auf die eine Hälfte der Gefäßwand beschränkt, bald mehr diffus in der ganzen Zirkumferenz des Gefäßquerschnittes angeordnet war. Dabei ließ sich das Pigment in Form einzelner, feiner Körnchen, oder Haufen solcher Körnchen, aber stets frei, niemals an Zellen gebunden, erkennen. Die Massenhaftigkeit der Kohle in den Gefäßwandungen schien in keiner Abhängigkeit von der Menge des in den perivaskulären Lymphräumen abgelagerten Pigmentes zu stehen. In einem Falle fand man die Gefäßwandungen von einer geringen Menge von Pigment durchsetzt trotz starker perivaskulärer Kohlenanhäufung, während in einem anderen Falle gerade umgekehrt bei starker Pigmentablagerung in der Wand der Gefäße im perivaskulären Bindegewebe sich gar kein oder doch nur spärliches Pigment vorfand. Dieser letztere Befund mag etwas paradox erscheinen. Dieser scheinbare Widerspruch findet aber vielleicht darin seine Lösung, daß das Eindringen der Kohlenpartikeln aus dem perivaskulären Zellgewebe nicht an Ort und Stelle ihrer Auffindung im Schnitte, sondern an

einer anderen Stelle des Gefäßrohres stattgefunden hatte und dann diese winzigen Körnchen eine Wanderung in den Wandschichten mehr minder weit vom Orte ihres Einbruches vorgenommen hatten. Eine Stütze für diese Annahme bildeten die mikroskopischen Befunde an Längsschnitten von pigmenthaltigen Gefäßen. Nicht selten konnte man den Weg der Propagation des Pigmentes von der Stelle seines Eindringens aus dem stark pigmentführenden, benachbarten Bindegewebe in die Gefäßwand innerhalb der Schichten derselben bis an eine Stelle mit pigmentfreiem perivaskulärem Gewebe verfolgen. Es könnte gedacht werden, daß dieses Mißverhältnis von Pigment in der Gefäßwand und ihrer Umgebung auch eine Folge der regen Abfuhr des Pigments durch die Gefäßwand gewesen war. Es ist aber zu bedenken, daß solche Gewebsbezirke der Lungen, in denen durch längere Zeit Pigment deponiert war, mit einer entzündlichen Induration zu antworten pflegen, welche Veränderung aber hier vermißt wurde.

Ganz anders als die Venen verhielten sich bezüglich der Pigmentabfuhr die Arterien. Allerdings war die Arterienwand in den meisten Fällen ebenso stark entartet wie die der Venen, aber das Verhalten des Pigmentes zur Gefäßwand war ganz anders. Das Pigment verblieb meist im perivaskulären Bindegewebe oder lagerte in der Adventitia und begrenzte sich dann ziemlich scharf gegen die Muscularis oder erreichte höchstens die peripherischste Zone der Media (Taf. I, Fig. 6). Während ich ferner imstande war, in dem Venenblute von Präparaten, welche nach Abbindung der Lunge angefertigt worden waren, oft mit anthrakotischem Pigmente beladene Leukocyten zu finden, gelang dieses im Arterienblute niemals.

Wie schwer die elastischen Elemente der Gefäßwand bei Emphysem der Lungen alteriert sind, dafür gibt die Weigertsche Färbung ein sehr charakteristisches Bild, und es war interessant zu beobachten, wie sich dabei das Kohlenpigment zum elastischen Gewebe verhielt. Durchmusterte man eine Reihe von solchen Präparaten, so bekam man den Eindruck, als ob einerseits die intakten elastischen Fasern, welche in der Gefäßwand ein feines Netzwerk bilden, augenscheinlich das Eindringen des Pigmentes verhinderten, daß aber andererseits die degenerierten elastischen Elemente dessen nicht mehr fähig waren. Man kann wohl

Tabelle II.

Nummer und Datum des Falles.	Alter und Geschlecht.	Makroskopischer Befund der Lungen.	Mikroskopische Befunde der Lungen.			
		Depigmentation	Intravasation d. Pigmentes in		Beschaffenheit der Blutgefäße.	
			Arterien	Venen	Arterien	Venen
1. 14. 11. 06.	60 j. ♀	Starkes Emphysem; die sämtlichen Lungenlappen diffus depigmentiert, die vorderen Ränder stärker wie die übrigen Partien.	—	+	Starke Entartung der glatten Muskelzellen und der elastischen Fasern; bindegewebige Umwandlung ihrer Wandung mit Intimaverdickung.	Schwere Entartung der elastischen Fasern und der glatten Muskelzellen.
2. 26. 11. 06.	67 j. ♀	Wie bei 1.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
3. 4. 12. 06.	74 j. ♂	Wie bei 1.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
4. 5. 12. 06.	ca. 65 j. ♀	Starkes Emphysem; die vorderen Ränder der l. Lunge stärker depigmentiert wie die sonstigen Partien.	—	+	Keine deutliche Entartung der glatten Muskelzellen, die elastischen Fasern ziemlich stark degeneriert.	Wie bei 1.
5. 7. 12. 06.	72 j. ♀	Starkes Emphysem; der Mittellappen der r. Lunge stärker albinistisch wie die anderen Lungenlappen.	—	+	Wie bei 4; nur mit Intimaverdickung.	Wie bei 1.
6. 12. 12. 07.	60 j. ♂	Ziemlich starkes Emphysem; die vorderen Hälften beider Lungen pigmentärmer, als die sonstigen Teile.	—	+	Bindegewebige Entartung ihrer Schichten, keine bedeutende Degeneration des elastischen Gewebes.	Wie bei 1.

7. 14. 12. 06.	65 j. ♂	Starkes Emphysem; sonst wie bei 6.	—	+	Die Wandung bindegewebig entartet, mit Entartung der elastischen Fasern.	Wie bei 1.
8. 17. 12. 06.	61 j. ♂	Wie bei 7.	—	+	Nur das elastische Gewebe etwas degeneriert.	Wie bei 1.
9. 18. 12. 06.	54 j. ♂	Schwaches Emphysem; die vorderen Abschnitte etwas depigmentiert.	—	+	Starke Intimaverdickung, die elastischen Fasern etwas entartet.	Wie bei 1.
10. 22. 12. 06.	52 j. ♂	Wie bei 9.	—	+	Wie bei 9.	Wie bei 1.
11. 24. 12. 06.	66 j. ♂	Ziemlich starkes Emphysem; die vorderen Ränder der l. Lunge heller als die der rechten.	—	+	Wie bei 9.	Wie bei 1.
12. 31. 12. 06.	55 j. ♂	Schwaches Emphysem; der vordere Abschnitt des l. Oberlappens etwas depigmentiert.	—	+	Wie bei 9.	Wie bei 1.
13. 9. 1. 07.	58 j. ♂	Schwaches Emphysem; die vorderen Abschnitte ziemlich stark albinistisch.	—	+	Wie bei 9.	Wie bei 1.
14. 10. 1. 07.	77 j. ♂	Starkes Emphysem; diffuse Depigmentierung aller Lungenlappen, besonders stark der vorderen Partien.	—	+	Bindegewebige Umwandlung ihrer Schichten, sonst wie bei 9.	Wie bei 1.
15. 14. 1. 07.	73 j. ♂	Wie bei 14.	—	+	Die glatten Muskelzellen und die elastischen Fasern nicht stark verändert.	Wie bei 1.
16. 15. 1. 07.	68 j. ♂	Wie bei 14.	—	+	Leicht bindegewebig entartet, starke Degeneration des elastischen Gewebes.	Wie bei 1.
17. 19. 1. 07.	83 j. ♂	Wie bei 14.	—	+	Intimaverdickung, die elastischen Fasern relativ gut beschaffen.	Wie bei 1.

Tabelle II.

Nummer und Datum des Falles.	Alter und Geschlecht.	Makroskopischer Befund der Lungen.	Mikroskopische Befunde der Lungen.			
		Depigmentation.	Intravasation d. Pigmentes in		Beschaffenheit der Blutgefäße.	
			Arterien	Venen	Arterien.	Venen.
18. 19. 1. 07	78 j. ♂	Wie bei 14.	—	+	Zeigt nichts Besonderes.	Wie bei 1.
19. 21. 1. 07	62 j. ♀	Ziemlich starkes Emphysem; die vorderen Partien beider Lungen pigmentärmer.	—	+	Bindegewebige Umwandlung ihrer Wandung; Intimaverdickung, ziemlich starke Entartung der elastischen Fasern.	Ziemlich starke Degeneration.
20. 21. 1. 07	61 j. ♂	Starkes Emphysem; stärkere Depigmentierung der vorderen Lungenpartien.	—	+	Wie bei 19.	Wie bei 19.
21. 25. 1. 07	43 j. ♂	Starkes Emphysem; die vorderen Abschnitte der l. Lunge heller.	—	—	Fast normal.	Etwas degeneriert.
22. 26. 1. 07	56 j. ♂	Starkes Emphysem; beide Lungen sehr schwarz, nur die vorderen Partien derselben stark albinistisch.	—	+	Das elastische Gewebe relativ von guter Beschaffenheit, Intimaverdickung.	Wie bei 1.
23. 26. 1. 07	43 j. ♂	Schwaches Emphysem; die vorderen Ränder aller Lungenlappen etwas heller.	—	—	Fast normal.	Fast normal.
24. 29. 1. 07	69 j. ♀	Starkes Emphysem; der r. Unter- und l. Oberlappen stärker pigmentarm.	—	+	Bindegewebige Umwandlung, starke Intimaverdickung, die elastischen Fasern ziemlich stark degeneriert.	Wie bei 1.

25. 29. 1. 07	71 j. ♀	Starkes Emphysem; beide Lungen diffus pigmentarm, besonders mehr die vorderen Abschnitte der r. Lunge.	—	+	Zeigt nichts Besonderes.	Wie bei 1.
26. 30. 1. 07	88 j. ♀	Der Befund der Lungen im wesentlichen wie bei 25; nur die Depigmentierung der vorderen Abschnitte beider Lungen etwas intensiver.	-	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
27. 2. 2. 07	73 j. ♂	Starkes Emphysem; mehr diffuse Depigmentierung, der r. Oberlappen und die vorderen Ränder der l. Lunge etwas stärker.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
28. 4. 2. 07	57 j. ♂	Ziemlich starkes Emphysem; die vorderen Abschnitte beider Lungen etwas heller.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
29. 4. 2. 07	79 j. ♀	Starkes Emphysem; beide Lungen diffus albinistisch.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
30. 4. 2. 07	76 j. ♂	Ziemlich starkes Emphysem; sonst wie bei 29.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
31. 6. 2. 07	70 j. ♂	Starkes Emphysem; beide Lungen mehr diffus pigmentarm, besonders stark die vorderen Abschnitte.	gering in d. Media	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
32. 7. 2. 07	80 j. ♀	Derselbe Befund wie bei 31.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
33. 7. 2. 07	79 j. ♀	Derselbe Befund, wie bei 32; nur etwas intensiver.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
34. 13. 2. 07	57 j. ♂	Starkes Emphysem; die vorderen Partien beider Lungen stark albinistisch.	—	+	Bindegewebige Entartung, ziemlich starke Degeneration des elastischen Gewebes.	Wie bei 19.

Tabelle II.

Nummer und Datum des Falles.	Alter und Geschlecht.	Makroskopischer Befund der Lungen. Depigmentation.	Mikroskopische Befunde der Lungen. Intravasation d. Pigmentes in Arterien	Venen	Beschaffenheit der Blutgefäße. Arterien.	Venen.
35. 14. 2. 07	27 j. ♀	Ziemlich starkes Emphysem; die vorderen Ränder beider Lungen etwas heller.	—	—	Fast normal.	Fast normal.
36. 16. 2. 07	60 j. ♂	Starkes Emphysem; die sämtlichen Lungenlappen pigmentarm, besonders stark die beiden vorderen Ränder.	Gering in d. Media	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
37. 20. 2. 07	80 j. ♂	Ganz wie bei 36 beschaffen.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
38. 1. 3. 07	78 j. ♀	Ebenso wie bei 37.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
39. 23. 3. 07	68 j. ♀	Derselbe Befund wie bei 38.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
40. 25. 3. 07	65 j. ♀	Ziemlich starkes Emphysem; diffuse Depigmentierung beider Lungen, die beiden Oberlappen stärker.	—	+	Wie bei 34, dabei ziemlich starke Intimaverdickung.	Wie bei 1.
41. 2. 4. 07	73 j. ♂	Starkes Emphysem; diffuse Depigmentierung, besonders entsprechend den beiden vorderen Abschnitten.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
42. 4. 4. 07	60 j. ♂	Wie bei 41.	—	+	Derselbe Befund wie bei 4.	Wie bei 19.
43. 5. 4. 07	74 j. ♀	Wie bei 42 beschaffen.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.
44. 13. 4. 07	72 j. ♀	Starkes Emphysem; beide Lungen sehr dunkel, nur die vorderen Abschnitte stark albinistisch.	—	+	Wie bei 1.	Wie bei 1.

in den beigegebenen zwei Figuren (Taf. II, Fig. 7 u. 8), welche das elastische Gewebe einer normalen Arterie und einer schwer alterierten Vene darstellen, bemerken, wie die intakten Fasern in der Arterie gewissermaßen einen Wall gegen das vordringende anthrakotische Pigment darstellen und die degenerierten elastischen Fasern in der Venenwand hingegen vom Pigmente überflutet werden. Diese Abhängigkeit des Grades der Invasion der Kohle in die Gefäßwand von dem Intaktsein der elastischen Elemente illustrierten insbesondere auch jene mikroskopischen Befunde, wo verschiedene Stadien der Degeneration der elastischen Fasern vorhanden waren. In dem Maße als die elastischen Fasern geschädigt waren, fand sich eine stärkere Einwanderung von Pigment vor. Ich kann selbstverständlich nicht in Abrede stellen, daß auch die Muskelfasern bei der Abwehr des Pigments solange eine Rolle spielen, als sie intakt bleiben; ich möchte aber nach meiner Überzeugung die Widerstandsfähigkeit der intakten Gefäßwand hauptsächlich dem elastischen Gewebe zugute schreiben.

Zur Übersicht über die Beschaffenheit der Blutgefäße der Lunge und die Häufigkeit der Intravasation des anthrakotischen Pigmentes innerhalb der Lungen selbst beim Lungenemphysem möge die vorstehende Tabelle II dienen.

In den Arterien standen die Veränderungen der Media und Intima im Vordergrunde. Die Adventitia selbst zeigte gewöhnlich nichts Besonderes; nur manches Mal ließ sie eine starke fibröse Verdickung erkennen, falls anthrakotisches Pigment in reichlichen Mengen darin deponiert worden war, wobei es sich aber nicht um bindegewebige Induration des lymphatischen Gewebes Arnolds handelte, welches in der Umhüllung der Äste der Arteria pulmonalis oder im Adventitialraum derselben eingebettet liegt. In der Media fand sich oft unter Vermehrung des kollagenen Gewebes ein Schwund der muskulären Bestandteile, während die noch vorhandenen stellenweise kolloide Degeneration zeigten, niemals aber wurden Verkalkung oder Verknöcherung gefunden, während diese regressiven Veränderungen im Lungenparenchym gar nicht selten zum Vorschein kamen. Das allerwichtigste Moment bei dem Degenerationsvorgange der Arterienwand war aber die Verödung des elastischen Gewebes (Taf. II, Fig. 9). Ausführlicheres darüber werde ich später vorbringen. Bemerkenswert endlich

war die Beschaffenheit der Intima. In den meisten Fällen zeigte sie eine zelligfaserige Verdickung, welche zwar nicht immer gleichmäßig war, aber meistens doch die ganze oder fast die ganze Zirkumferenz des Gefäßes betraf. Auf solche Weise geschah es, daß eine Verengerung des Lumens und sogar ein völliger Verschluß desselben eingetreten war. Ferner konnte man in der so zelligfibrös verdickten Intimaschichte reichliche, feine elastische Fäserchen, wie die elektive Elastinfärbung zeigte, wahrnehmen; es handelte sich meiner Meinung nach um neugebildete elastische Fasern. Außerdem hatte ich gar nicht so selten Gelegenheit, in den Arterien hier und da einen frischen oder einen halb oder ganz organisierten Thrombus zu sehen. Aus dem Mitgeteilten gehr hervor, daß es sich hier in den Arterien um eine Endarteriitis chronica deformans handelte.

In der Venenwand waren die Degenerationsprozesse bedeutend intensiver (Taf. II, Fig. 10). Die Veränderungen der Venen bestanden in der Verdünnung und der fibrösen Umbildung ihrer Wand, namentlich aber in der schweren Degeneration des elastischen Gewebes. Ich sah niemals eine bedeutende Intimaverdickung, ebensowenig eine auf eine Neubildung von elastischen Fasern hindeutende Erscheinung. Nur in einigen Fällen beobachtete ich eine gleichmäßige Verdickung aller drei Schichten der Wand, wodurch ihr Lumen stark verengert oder sogar zum Verschluß gebracht wurde.

In den Arterien und in den Venen erschienen die elastischen Fasern im ersten Stadium der Degeneration (Taf. II, Fig. 10 u. 12) aufgequollen und boten ein eigentümlich plumpes Aussehen; dabei verloren sie ihre schönen scharfen Konturen, ihre regelmäßige wellige Beschaffenheit und parallele Anordnung, welche sich an den normalen Gefäßwänden (Taf. II, Fig. 11) erkennen lassen. Ferner waren die so verdickten Fasern an verschiedenen Stellen zerrissen und in dicke Fragmente umgewandelt, welche einerseits Aufsplitterung oder Zerfaserung, andererseits den sogenannten körnigen Zerfall zeigten. Die schon degenerierten, aber nicht zerstückelten Fasern schmiegten sich aneinander, verflochten und umschlanger sich vielfach und färbten sich gewöhnlich stark und diffus nach der Weigert-' und Unnaschen Methode; verfolgte man sie aber weiter in ihrem Verlaufe, so nahm man wahr, da sie ungleichmäßige Dicke und Färbbarkeit hatten, von dünnen, blaß gefärbten Stellen unterbrochen waren und meist

mit einer Zerfaserung oder einem körnigen Zerfall endeten. Zuweilen kam es vor, daß die so zerstückelten Fasern durch körnig zerfallene Massen miteinander verbunden wurden, so daß man sich noch deren ehemaligen kontinuierlichen Verlauf rekonstruieren konnte. Ab und zu fand man auch Partien, wo das elastische Gewebe in toto zugrunde gegangen war und an seiner Stelle kollagenes Gewebe sich entwickelt hatte, welches allmählich in das benachbarte degenerierte elastische Gewebe überging. Wenn die so körnig degenerierten Massen zur Resorption gekommen waren und es an ihrer Stelle nicht zur Neubildung von kollagenem Gewebe gekommen war, wie es sehr häufig in den kleinsten Venen der Fall war, so erschien die betreffende Gefäßwand bedeutend dünner und ließ sich dann das elastische Gewebe nur in Form spärlicher dünner, blaß gefärbter Fäserchen erkennen, oder es verschwand dasselbe spurlos aus der Gefäßwand. Im Gegensatze hierzu zeigten die Arterien eine viel geringere Atrophie und Verdünnung. Die Gründe hierfür lagen wohl in der schon normalerweise bestehenden Mächtigkeit der Elastica interna und externa bei ihnen, aber auch in der hier gewöhnlich vorhandenen Intimaverdickung. Die häufigsten Veränderungen der inneren und äußeren Elastica der Arterien als Ganzes betrachtet bestanden außer den oben bereits erwähnten Degenerationsprozessen einzelner Fasern in der meist an mehreren Stellen auftretenden Kontinuitätstrennung ihres Ringes und in der Verjüngung oder in dem körnigen Zerfall der so getrennten Stümpfe. Zwischen beiden Elasticae existierte kein bedeutender Unterschied der Degeneration, aber es schien immer die innere Elastica etwas stärker wie die äußere alteriert zu sein. Was das Verhalten der degenerierten resp. körnig zerfallenen Fasern gegen die Elastinfärbung betrifft, so war es verschiedenartig, je nach dem Grade der Alteration; sie färbten sich bald noch schön blau wie die normalen elastischen Fasern, bald tief blau, was von Harvey auf die Umwandlung des Elastin in Elacin bezogen wird, dann wieder blaß oder ungleichmäßig, mitunter aber gar nicht mehr.

Besondere Aufmerksamkeit widmete ich noch der Eisenimprägnation und Verkalkung in den degenerierten elastischen Fasern der Lungengefäße. Es ist jüngst von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen worden, daß die degenerierten elastischen

Fasern im Organismus geneigt sind, Kalk und Eisen aufzunehmen. Welcher der beiden Stoffe sich zuerst ablagert, darüber gehen die Meinungen der Autoren auseinander. In meinen Fällen konnte ich trotz meiner dahingehenden Bemühung die Kalkablagerung nie mit Sicherheit, wohl aber sehr gewöhnlich Eisenablagerung konstatieren. Die geschilderten Veränderungen der elastischen Fasern in den Blutgefäßen der Lungen schritten in demselben Maße fort wie diejenigen des elastischen Fasersystems in den Alveolarsepten des Lungengewebes.

An der Hand meines Materials bin ich weiter noch an die Frage herangetreten, ob beim Emphysem wirklich eine vermehrte Abfuhr des anthrakotischen Pigmentes durch die Phagocyten in die Lymphbahnen zu beobachten sei. Ich verfolgte hierzu an möglichst dünnen Schnitten der emphysematösen Lungen im Vergleiche mit solchen von normalen Lungen die perivaskulären, periinfundibulären und peribronchialen Lymphbahnen, um die Menge der Staubzellen zu erkennen. Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigte keine Gesetzmäßigkeit; in der Mehrzahl der Fälle erschien aber die Abfuhr des anthrakotischen Pigmentes durch die Phagocyten fast normal oder sehr herabgesetzt zu sein.

Welche treibenden Kräfte kommen nun bei der geschilderten Intravasation des anthrakotischen Pigments in die Lungenvenen in Betracht? Manche Autoren scheinen das Eindringen des Kohlenpigmentes im Gewebe seinen physikalischen und mechanischen Eigenschaften zuzuschreiben. So sagt Rindfleisch: „Weiterhin macht die große Härte und Spitzigkeit, welche die feste Kohle in den minimalsten Stäubchen wohl ebenso auszeichnen wird, als in den größeren Handstücken, jene Stäubchen ganz anders geeignet, die weichen Gewebe des Körpers zu durchdringen, wenn ihnen von irgend einer Seite auch nur ein leisester Anstoß erteilt wird." Weintraud möchte nicht ausschließen, daß dyspnoisches und konvulsives Atmen, Hustenparoxysmen usw. einen direkten Übertritt des Staubes in die Blutgefäße bewirken können, bestreitet aber, daß dies die bei gewöhnlicher In- und Exspiration abwechselnden Saug- und Druckwirkungen vermöchten. Da bei Emphysem fast beständig chronischer Bronchialkatarrh besteht, der sich mit Hustenparoxysmen kombiniert, so kommt es bei Auslösung des Hustenreflexes durch Verschluß der Glottis zu starken plötzlichen

Druckschwankungen im Thorax und möchte ich diesem Momente die wesentliche Rolle für das Eintreten der harten spitzigen Kohlenpartikelchen in die atrophischen Blutgefäße beimessen. Vielleicht ist aber diese treibende Kraft nicht die einzige, sondern es wirken dazu noch andere Momente, die allerdings erst der Aufklärung harren.

Schlußsätze.

Auf Grund meiner histologischen Befunde bin ich zu der Vorstellung gekommen, daß beim Lungen-Emphysem infolge der wesentlich die Venen betreffenden Alteration des elastischen Gewebes eine Intravasation von anthrakotischem Pigmente in die Lungenvenen und von da eine Weiterverbreitung desselben im Organismus durch die Blutbahn zustande kommt.

Damit will ich natürlich nicht die anderweitige Abfuhr von anthrakotischem Pigmente aus den Lungen beim Emphysem, so auf dem Wege des Lymphstromes und die Möglichkeit einer andersartigen Intravasation des anthrakotischen Pigmentes, nämlich in die großen Lungengefäßstämme im Hilus von der Hand weisen. **Jedenfalls muß aber in der Intravasation des anthrakotischen Pigmentes in die Venen innerhalb der Lungen selbst der Hauptgrund für die Depigmentation emphysematöser Lungenpartien gesehen werden.**

Literatur.

Arnold, Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig 1885.

Derselbe, Beiträge zur Anatomie des miliaren Tuberkels. Dieses Archiv, Bd. 82. 1880.

Derselbe, Die Geschicke des eingeatmeten Metallstaubes im Körper. Zieglers Beiträge, Bd. 8. 1890.

Derselbe, Über das Vorkommen lymphatischen Gewebes in den Lungen. Dieses Archiv, Bd. 80. 1880.

Aschoff, Experimentelle Untersuchungen über Rußinhalationen bei Tieren. Nachschrift zu dem Aufsatz des Herrn Bennecke. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 6, Heft 2. 1906.

Askanazy, Zur Staubverschleppung und Staubreinigung in den Geweben. Zentralbl. f. allg. Path. und path. Anatomie, Bd. 17. 1906.

Beitzke, Über den Ursprung der Lungenanthrakose. Dieses Archiv, Bd. 187, Heft 2. 1906.

Bennecke, Über Rußinhalationen bei Tieren. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 6, Heft 2. 1906.
Davidson, Fragmentation der elastischen Fasern. Dieses Archiv, Bd. 160. 1900.
Dürck, Atlas und Grundriß der speziellen pathologischen Histologie. 1900.
Eppinger, Das Emphysem der Lungen. Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilkunde, Bd. 4. 1876.
Gaertner, Über die Beziehungen des schwarzen Pigments in der Leber, Milz und Niere zu den Kohlenstaubablagerungen. I.-D. Straßburg 1885 und The Differentiation of black pigment found in the liver spleen and kidneys from coaldust or other foreign deposits. Medical Record 1907.
Grawitz, Über Lungenemphysem. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 10. 1892.
Harvey, Studies upon the influence of Tension in the Degeneration of elastic fibres of buried aortae. The Journal of experimental medicine, Vol. 8, Nr. 3. 1906.
v. Ins, Experimentelle Untersuchungen über Kieselstaubinhalationen. Archiv f. exp. Path. und Pharmakologie, Bd. 5. 1876.
Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1904.
Kläsi, Anatomische Untersuchungen über das Entstehen des vesikulären Lungenemphysems. Dieses Archiv, Bd. 104. 1886.
Knauf, Das Pigment der Respirationsorgane. Dieses Archiv, Bd. 39. 1867.
Mironesco, Sur la prétendue origine de l'anthracose pulmonaire. Compt. rend. de la soc. de biol., Bd. 61. 1906.
Moritz, Die Lungenanthrakose und ihre Entstehung vom Darm aus. Berl. klin. Wochenschr., Nr. 14. 1906.
Orsós, Über das elastische Gerüst der normalen und der emphysematösen Lungen. Zieglers Beiträge, Bd. 41, Heft 1. 1907.
Orth, Beiträge zur Kenntnis des Lungenemphysems. Berl. klin. Wochenschrift, Nr. 1. 1905.
v. Recklinghausen, Allgemeine Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung. 1883.
Ribbert, Über die Ausbreitung der Tuberkulose im Körper. Marburg 1900. Lehrbuch der speziellen Pathologie. 1902.
Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebslehre. 4. Aufl.
Rokitansky, Pathologische Anatomie. 3. Aufl.
Roth, Über Metastasen von Kalk, Fett und Kohlenstaub. Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte, Jahrgang 14. 1884.
Ruppert, Experimentelle Untersuchung über Kohlenstaubinhalation. Dieses Archiv, Bd. 72. 1878.
Schottelius, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung inhalierter Substanzen. Dieses Archiv, Bd. 73. 1878.
Schultze, Gibt es einen intestinalen Ursprung der Lungenanthrakose? München. med. Wochenschr., Bd. 35. 1906.

Soyka, Über die Wanderung korpuskulärer Elemente im Organismus. Prager med. Wochenschr., Nr. 25. 1878.
Sudsuki, Über Lungenemphysem. Dieses Archiv, Bd. 157. 1899.
Vansteenberghe et Grysez, Sur l'origine intestinale de l'anthracose pulmonaire. Annal. Past., Bd. 19. 1905.
Villaret, Cas rare d'anthrocosis suivi de quelques considerations physiologiques et pathologiques. Paris 1862. Nr. 79.
Virchow, Emphysema pulmonum. Berl. klin. Wochenschr., Nr. 1. 1887.
Weigert, Über den Eintritt des Kohlenpigments aus den Atmungsorganen in den Kreislauf. Fortschritte der Medizin, Nr. 14. 1883.
Weintraud, Untersuchungen über Kohlenstaubmetastase. I.-D. Straßburg 1889.
Weißmann und Neumann, Über Veränderungen der elastischen Fasern in den Gefäßwänden infolge von Arteriosklerose. Allg. Wiener med. Zeitung. 1890.
Welch, Cirrhosis hepatis anthracotica. A paper read before the Johns Hopkins Hospital Medical Society. 1890.

Erklärungen der Abbildungen auf Taf. I u. II.

Fig. 1. Teil einer rechten depigmentierten emphysematösen Lunge einer 72jährigen Frau. a, b: fast albinistischer Mittellappen resp. unterer, vorderer Abschnitt des Oberlappens. Etwa ein Drittel der natürlichen Größe.

Fig. 2. Anthrakotische Leber eines 73jährigen Mannes. Staubführende Leukocyten im Lumen einer Vena centralis. Kompens.-Okul. 4. Obj. 4 mm Zeiss Apochr.

Fig. 3. Dieselbe Leber.
- a) Endothelzellen einer Zentralvene mit Pigmentkörnchen.
- b) Staubführende Leukocyten in der Umgebung derselben.
- c) Pigmentkörnchen in einer Blutkapillare. Kompens.-Okul. 4. Homog.-Immers. 2 mm.

Fig. 4. Frisch untersuchtes Knochenmark einer 74jährigen Frau.
- a) Mit Staub beladene Markzellen.
- b) Fetttröpfchen. Kompens.-Okul. 4. Obj. 4 mm.

Fig. 5. V. pulm. mit Pigment. Frau von 80 Jahren. Färbung nach van Gieson. Kompens.-Okul. 6. Obj. 16 mm.

Fig. 6. A. A. pulm. mit Pigment. Derselbe Fall. Färbung nach van Gieson. Kompens.-Okul. 6. Obj. 16 mm.

Fig. 7. Eine intakte A. pulm. mit Pigment eines 33jährigen Mannes.
- a) Elastica ext.
- b) Elastica int.

Färbung auf elastische Fasern nach Weigert. Kompens.-Okul. 4. Obj. 4 mm.

Fig. 8. Eine degenerierte V. pulm. mit Pigment eines 65 jährigen Mannes. Pigmentmassen bis ans Lumen heranreichend. Färbung nach Weigert. Kompens.-Okul. 4. Obj. 4 mm.

Fig. 9. A. pulm. einer 70 jährigen Frau.
- a) Unterbrechung des inneren und
- b) äußeren elastischen Ringes.
- c) Aufgequollene, verflochtene, diffus und überfärbte elastische Fasern.
- d) Verdickte Intima mit neugebildeten feinen elastischen Fäserchen.
- e) Ein Bronchialast.

Färbung nach Weigert. Kompens.-Okul. 4. Obj 16 mm.

Fig. 10. V. pulmonalis. Derselbe Fall. Degeneration des elastischen Gewebes. Färbung nach Weigert. Kompens.-Okul. 4. Obj. 16 mm.

Fig. 11. Normale V. pulmonalis eines 17 jährigen Mannes. Färbung nach Weigert. Kompens.-Okul. 4. Homog.-Immers. 2 mm.

Fig. 12. Stärkere Vergrößerung einer Wandpartie von Fig. 10.
- a) Aufgequollene, verflochtene, diffus und überfärbte elastische Fasern.
- b) Zerstückelte, körnig zerfallene Fasern.

Färbung nach Weigert. Kompens.-Okul. 4. Homog.-Immers. 2 mm.

II.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Schicksale der fötalen Atelektase.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut zu Bern.)

Von

Olga Lotmar, Bern.

Seit der grundlegenden im Jahre 1885 erschienenen Arbeit von Heller[1] und der unter seiner Leitung entstandenen Arbeit von Feustell[2], welche die Schicksale unentfaltet gebliebener atelektatischer Lungenabschnitte besprechen und deren Resultate später von vielen Forschern bestätigt worden sind, hat man allgemein angenommen, daß diese atelektatischen Lungenabschnitte später in ihrem alveolären Anteil veröden, in ihrem bronchialen hypertrophieren und dadurch zur Bildung der von Heller so genannten „atelektatischen Bronchiektasien" Anlaß geben.

H e l l e r [1] hatte bei der Untersuchung unentfaltet gebliebener Lungenabschnitte von Individuen verschiedenen Alters stets dieselben mikroskopischen Bilder gefunden, die er folgendermaßen beschreibt:

„Die bronchiektatischen Räume enthalten reichlichen Schleim, in welchem sich neben Eiterkörperchen, abgestoßenen Plattenepithelien und vereinzelten roten Blutkörperchen niedere Organismen in wechselnder Menge finden. Die Räume selbst sind mit teils einfach, teils mehrfach geschichtetem Pflasterepithel ausgekleidet. Unter dem Epithel folgt eine mehr oder weniger deutliche homogene Membran, darauf eine Schicht elastischer Fasern und schließlich gut entwickelte glatte Muskelfasern. Die Scheidewände der Säcke bestehen aus einem lockeren, teils spärlich, meist jedoch reichlich kleinzellig infiltrierten Bindegewebe mit ganz enorm weiten, vielfach gewundenen und geschlängelten Blutgefäßen, so daß die Wandungen das Bild kavernösen Gewebes darbieten.

„Am auffallendsten aber ist in den Wandungen der Säcke die außerordentlich starke Entwicklung von kleinen und großen, rundlichen und länglichen, nicht selten ganz abenteuerlich gestalteten Knorpelmassen. Dicht unter der Pleura beginnen dieselben schon, während normal frühestens etwa 1½ cm bei Kindern, bei Erwachsenen noch ferner von ihr die ersten Knorpelplättchen der Bronchien gefunden werden. Diese Knorpelmassen bestehen aus hyalinem Knorpel.

„An die Knorpelmassen schließt sich zum Teil unmittelbar sehr reichliches Fettgewebe an, während normal nur selten und spärlich Fettzellen an den Bronchien gefunden werden; das Fettgewebe ist stellenweise stark kleinzellig infiltriert; zum Teil ist der Knorpel von sehr zellreichem Bindegewebe begrenzt, zum Teil treten die erwähnten ektatischen Blutgefäße dicht an ihn heran.

„Von Lungengewebe ist auf den ersten Blick nichts zu sehen; bei genauerem Durchforschen jedoch der subpleuralen Schicht findet man Andeutungen von engen Alveolen; es sind kleine Räume, ganz mit unregelmäßig geformten Epithelien erfüllt, welche meist einkernig, bisweilen mehrkernig sind, ja hier und da als vielkernige große Protoplasmaballen auftreten; einzelne solcher sind gleichmäßig rostfarben; daneben finden sich dann meist rote Blutkörper-

chen in den engen Alveolen. Das umgebende Gewebe ist sehr blutgefäßreich.

„In den Scheidewänden der Säcke ist keine Spur von Alveolen nachweisbar. Um den bronchiektatischen Abschnitt herum finden sich zunächst zwischen breiten Bindegewebsbalken kleine Alveolen, welche weiterhin näher aneinanderrücken und größer werden, um allmählich in das normale Lungengewebe überzugehen."

Außerdem hebt Heller den völligen Pigmentmangel in den betreffenden Lungenabschnitten hervor.

In der im Jahre 1885 erschienenen Arbeit von Schuchardt[3] finden wir einen an den Verfasser gerichteten Bericht von Recklinghausen, worin dieser einen Fall von fötaler Atelektase bei einem 40 jährigen Individuum mit folgenden Worten beschreibt:

„Das Lungengewebe atelektatisch, durchwegs pigmentlos, blaurötlich, ist durchzogen von stark erweiterten, ziemlich dickwandigen Bronchien. Die Wandungen der ampullärzylindrischen Bronchiektasien sind innen trabekulär, aber nicht mit hypertrophischen Knorpeln versehen, wie Heller beschrieb. Im atelektatischen Gewebe sind die Alveolen stellenweise ausgefüllt mit Epithelzellen; sonst sind in ihm noch dicht gedrängte, geschlängelte arterielle Blutgefäße und ziemlich viel Muskelfaserbündel zu erkennen."

Später, im Jahre 1887, veröffentlichte Herxheimer[4] drei Fälle von atelektatischen Bronchiektasien, welche Personen von 48, 49 und 65 Jahren betrafen. In allen drei Fällen fiel makroskopisch der Pigmentmangel der betreffenden Lungenpartien auf. Mikroskopisch wurden nur Fall 2 und 3 untersucht. Während der mikroskopische Befund des Falles 2 mit den Befunden Hellers übereinstimmte, fiel im Falle 3, abweichend von den Hellerschen Präparaten, das fast vollkommene Fehlen der Knorpelinseln auf, so daß Herxheimer sich für berechtigt hielt, den Satz auszusprechen, daß die Hypertrophie des bronchialen Teiles kein unbedingtes Charakteristikum für die atelektatisch-bronchiektatischen Lungenabschnitte sei. Auch das Lungenpigment verhielt sich anders, als in Hellers Befunden: makroskopisch schien es zu fehlen, war aber mikroskopisch doch stets vorhanden, wenn auch nur in außerordentlich kleiner Menge. Herxheimer erwähnt noch eigentümliche Epithelhaufen, von denen er sagt: „Diese Haufen von Epithelien mit oft deutlich zylindrischer Form

liegen inmitten eines ziemlich zellreichen Bindegewebes, teilweise zu rundlichen oder ovalen drüsenähnlichen Schläuchen geordnet, die indessen des Lumens entbehren, teilweise aber vollkommen atypisch liegend. An manchen Stellen liegen diese Epithelzellen ganz vereinzelt im Bindegewebe drin."

Im Jahre 1891 beschrieb Berlin[5] einen Fall von atelektatischer Bronchiektasie in Übereinstimmung mit Hellers Befunden. 1893 erschien eine Arbeit von Francke[6], worin dieser eine genaue mikroskopische Beschreibung einer aus fötaler Atelektase hervorgegangenen Lungenschrumpfung bei einem 58jährigen Individuum gibt. In den geschrumpften Partien zwischen den Bronchien fand er ein zartes pigmentloses oder nur Spuren von Kohlenpigment zeigendes luftleeres Gewebe ohne entzündliche Veränderungen, an den Bronchien hyperplastische Vorgänge, wobei vor allem die Hypertrophie des Knorpels auffiel, aber auch das Schleimdrüsen- und Fettgewebe abnorm entwickelt war. Sieht man davon ab, daß Francke im interstitiellen Gewebe einer, mit Ausnahme der geschrumpften Partien, hochgradig anthrakotischen Lunge Spuren von Pigment fand, so deckt sich seine Beschreibung vollkommen mit den Befunden Hellers.

Arnheim[7] (1898) hat in den kleineren und kleinsten Bronchiektasien in der Lunge eines 2¼jährigen Kindes lebhaft gewucherten Knorpel gefunden. Im ungefärbten Präparat zeigten die atelektatischen Partien einen auffallenden Pigmentmangel; doch fanden sich bei näherer Untersuchung überall Spuren von Pigment, am meisten noch in den die gröberen Bronchien umgebenden Knorpeln, und zwar hier in den Knorpelkapseln oder in der Zwischensubstanz abgelagert. Zum Unterschiede von Hellers Beschreibung findet er eine regelmäßigere Anordnung der hypertrophischen Knorpelmassen und ein reichlicheres Vorhandensein von normalen Lungenpartien.

Dagegen fand Paul[8] im Jahre 1899 in der Wand der kleinsten Bronchiektasien in der Lunge einer 65jährigen Frau keine Spur von Knorpel und nur vereinzelte Partien von deutlich alveolärem Bau, die den Resten des nicht zur Entfaltung gelangten Lungenparenchyms entsprachen. Auch fand er kein Pigment. Außerdem spricht er von einer sehr reichen Entwicklung von elastischen Fasern.

Meiner eigenen Untersuchung liegen zwei Fälle von Atelextase zugrunde, welche als zufällige Befunde bei den Sektionen einer 50 jährigen Frau und eines 50 jährigen Mannes beobachtet wurden.

Die mikroskopische Untersuchung erfolgte nach Erhärtung in Formol und Spiritus und Einbettung in Zelloidin. Zur Färbung wurde benutzt Hämalaun, Eosin, van Gieson, Weigertsche Elastinfärbung.

F a l l 1. 50 jährige Frau.

A n a t o m i s c h e D i a g n o s e: Hochgradige Arteriosklerose. Aorteninsuffizienz. Exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels. Einfache Hypertrophie des rechten Ventrikels. Stauung in den meisten Organen. Hydrothorax. Hydroperikard. Niereninfarkt. Lungenemphysem. Hyperplasie und Emphysem des linken Oberlappens. Fötale Atelektase des linken Unterlappens. Ulcera spl. ventriculi.

L u n g e n b e f u n d: Linker Unterlappen atelektatisch; seine Pleura verdickt und adhärent. Er ist ein Drittel so groß wie der Oberlappen, luftleer. Schnittfläche graurötlich, ziemlich derb, ohne schwarzes Pigment, durchzogen von weiten Bronchien, die mit Eiter gefüllt sind. Schleimhaut etwas injiziert, Wand der Bronchien etwas verdünnt.

M i k r o s k o p i s c h e r B e f u n d: Schnitte durch die bronchiektatischen Partien weisen ein System von Hohlräumen auf, deren Größe und Gestalt wechseln. Das Lumen ist bald rundlich, bald länglich, länglich-rundlich oder unregelmäßig gestaltet mit zahlreichen Ausläufern, bald auf einen ganz schmalen Spalt verengt, wie es bei der kollabierten Wand eines Kanals selbstverständlich ist. Die Wandungen grenzen entweder dicht aneinander oder fassen zwischen sich schmale Bezirke von derbem, luftleerem Gewebe. Unmittelbar an die Wände dieser Hohlräume grenzt an wenigen Stellen auch lufthaltiges, annähernd normales Lungengewebe. Die Hohlräume sind ohne weiteres als Bronchial- und Gefäßlumina anzusprechen. Unter den Bronchien kann man solche unterscheiden, die Knorpeleinlagerungen in ihren Wandungen besitzen und solche, die keine Spur davon aufweisen, ohne daß man sagen kann, daß das Vorhandensein von Knorpelplatten in irgendwelcher Beziehung zu der Größe des betreffenden Bronchus steht. Eine nachweisbare Erweiterung der Bronchien existiert nicht. Allerdings sagt das Protokoll, daß das pigmentlose Gewebe von weiten mit Eiter gefüllten Bronchien durchzogen sei. Die genaue Betrachtung ergibt aber, daß dies nur in den Partien der Fall ist, welche nach dem Hilus zu gelegen sind. Nach der Pleura hin sind die Bronchien enger, aber nirgends ist ihr Durchmesser von solchen Dimensionen, daß man berechtigt wäre, eine wirkliche Erweiterung anzunehmen. Ich konnte gerade nach dem Hilus zu nur Durchmesser bis 3 mm feststellen. Das geht aber durchaus nicht über das normale Maß hinaus und ich muß daher für diesen Fall eine Erweiterung der Bronchien in Abrede stellen. — Zunächst der Bau der knorpelhaltigen Bronchien: ihr Lumen ist fast ausnahmslos inhaltsfrei oder enthält wenig körnige und zellige Massen, die aus vereinzelten roten Blutkörperchen, Lymphocyten und abgestoßenen Zylinderepithelien bestehen. Die Schleimhaut ist vielfach gefaltet und zeigt papillen-

ähnliche Vorbuchtungen verschiedener Form. Das zweischichtige 0,03 mm hohe zylindrische Flimmerepithel ist an manchen Stellen sehr schön erhalten und enthält zahlreiche Becherzellen mit ihrem hellen Zellkörper und basal gelegenen Kern; an anderen Stellen ist dasselbe von der Basalmembran in toto abgehoben oder ganz ins Lumen verlegt. An wieder anderen Stellen sitzen an der Basalmembran bloß niedrige kubische oder sogar ganz abgeplattete endothelähnliche Zellen. Die Basalmembran selbst ist ganz bedeutend und zwar gleichmäßig verdickt, ihre Dicke beträgt 0,013 mm. Das Stratum proprium und die Submucosa sind bindegewebig verdickt und von Zellen durchsetzt, die dicht an die Basalmembran herankommen, mitunter in dieser selbst und zwischen ihr und dem Epithel oder auch zwischen den Epithelzellen und im Lumen gefunden werden. Diese Zellen sind klein, rund, haben einen runden, dunklen, gleichmäßig gefärbten Kern und schmalen Protoplasmasaum, sind also Lymphocyten; ferner finden sich größere, protoplasmareichere, rundliche und längliche, meist polyedrische Zellen mit großen, runden oder ovalen Kernen, die eine dicke Membran und ein zartes Chromatingerüst und vielfach eingekerbte Ränder besitzen. Manchmal sind 2—3 Kerne in einem Zelleib nachweisbar. Ferner finden sich auch Unnasche Plasmazellen vor, mit reichlichem Protoplasma, das am Rande zu dunkleren Ballen zusammengehäuft ist, während die Umgebung des Kernes heller ist. Meist enthalten sie nur einen Kern, selten 2 oder 3, die in der Mehrzahl der Zellen deutlich exzentrisch, in den länglichen an einem Endpol, in den rundlichen und polyedrischen dicht am Rande gelegen sind; sie enthalten dunkelgefärbte, auffallend grobe Chromatinkörner in größerer Anzahl, die der Kernmembran anliegen. Außerdem enthält die bindegewebige Wand zahlreiche erweiterte und von Blut strotzende kleinere und größere Blutgefäße, reichliche Schleimdrüsen, Fettgewebe, glatte Muskelfasern und elastische Fasern. Die Muskelfasern verlaufen zirkulär um das Lumen herum, bald in einer breiten Schicht, bald in kurzen, schmäleren und breiteren Bündeln, mitunter auch quer oder schräg zum Lumen. Die Bündel sind in der ganzen Wand zerstreut und vielfach durch die vorhin erwähnten Zellen auseinandergedrängt. Die elastischen Fasern sind zahlreich vorhanden, gut gefärbt und ebenso in der ganzen Wand zerstreut. Sie liegen entweder regellos diskontinuierlich, bald zirkulär, bald schräg oder quer zum Lumen, einzeln oder in schmäleren und breiteren, kürzeren und längeren Bündeln; bald bilden sie einen kleinen Haufen, einen Klumpen; vielfach sehen sie wie Körnchen aus. Mitunter umgeben sie in einer ganz feinen, schwach gefärbten Schicht eine Schleimdrüse; durchziehen als feinste gekräuselte Fibrillen die Bündel glatter Muskelfasern und verdichten sich am Rand der Knorpel zu einem dichten Ring. Die Knorpelplatten, deren Dicke zwischen 0,25—1,0 mm variiert, umgeben das Lumen entweder von allen oder bloß von einer Seite oder sind nur an einer sehr beschränkten Stelle vorhanden. Sie enthalten dicht aneinandergedrängte, zum großen Teil verkalkte Zellen von verschiedener Größe. Nach außen von den Knorpelplatten befindet sich loses Bindegewebe mit zahlreichen größeren und kleineren, ganz oder teilweise mit Blut erfüllten Gefäßen und reichem Gehalt an Fett und elastischen Fasern.

In den Bronchien, die keinen Knorpel oder bloß Reste von solchem enthalten, ist das Epithel viel schlechter erhalten, vielfach ganz zugrunde gegangen oder in ganzen Reihen ins Lumen verlegt. Die bindegewebige Wand ist stärker von Zellen durchsetzt, namentlich haben die Lymphocyten an Zahl stark zugenommen; mitunter liegen sie so dicht angehäuft, fast einander berührend, daß man kaum etwas vom bindegewebigen Stroma zu sehen vermag.

Was nun das Lungengewebe betrifft, so ist es begreiflicherweise mehr oder weniger stark verändert. Zunächst grenzt an einer Stelle an das lockere peribronchiale Bindegewebe ein Bezirk von zum Teil noch erkennbarem Lungengewebe, dessen Alveolen von runder Form noch einen Durchmesser bis 0,5 mm besitzen. Sie sind also zum Teil erweitert, denn der normale Durchmesser einer nicht kollabierten Alveole beträgt 0,3 mm. Sie sind leer, und nur in einigen wenigen engeren Alveolen finden sich große desquamierte Epithelien. Diese Stellen stoßen direkt an andere mit kollabiertem Lungengewebe an. Man kann leicht die Übergänge zu dem letzteren erkennen: die Alveolen werden länglich, vielfach ausgebuchtet, im ganzen recht schmal. Die Septa sind etwas dicker und haben einen gewundenen Verlauf. Beides, die Verschmälerung der Alveolen und der gewundene Verlauf der Septa, wird stärker, und in den Lumina treten große desquamierte Epithelien auf, welche in lockerer Anordnung das Lumen ausfüllen. Diese Partien scheinen daher fast solide zu sein, und es bedarf vielfach starker Vergrößerung, um die Alveolarsepta von den Zellen in den Alveolen scharf zu trennen. Die Septa erscheinen hier auf den ersten Blick kernreicher, und ferner finden sich in ihnen auch eine große Zahl von Blutgefäßen, die zum Teil noch rote Blutkörperchen enthalten. Bei Färbung nach van Gieson ist kein Unterschied zwischen den emphysematösen und den kollabierten Partien zu sehen: die Alveolarsepta nehmen nur die gelbe Pikrinfärbung, nicht die rote Säurefuchsinfärbung an. Was die elastischen Fasern anlangt, so ist kein wesentlicher Unterschied zwischen den emphysematösen und kollabierten Partien festzustellen. Allerdings scheinen die Alveolarsepta der letzteren reicher an elastischen Fasern zu sein, aber dieselben sind wohl nur näher zusammengerückt und verlaufen manchmal in sehr starken und kurzen Bogenlinien.

Ein ganz anderes Aussehen bieten natürlich die derben, solid erscheinenden Partien dar. An manchen Stellen sieht man auch hier schon bei schwacher Vergrößerung einen alveolären Bau, aber die Alveolen sind von sehr verschiedenen Dimensionen und ganz von Zellen ausgefüllt. Die Septa zwischen ihnen sind breit, kernarm, so daß sie bei Hämalaun-Eosinfärbung rot erscheinen, während die Zellmassen in den Alveolen blau sind. Der Durchmesser dieser Hohlräume variiert zwischen 0,2—0,5 mm. Die Form ist sehr mannigfaltig und wechselnd: bald sind sie rund, bald länglich, bald sehr lang und schmal, spaltförmig, meistens dominiert die längliche Form. Sie hängen vielfach miteinander zusammen. Die Septa, die sie voneinander trennen und sie umgrenzen, sind von verschiedener Breite, und manche sind auch in ihrem Verlaufe ungleichmäßig breit. Ihre Breite beträgt 0,02—0,06 mm und ist also viel bedeutender als die der normalen Interalveolarsepta; auch die Zusammensetzung ist eine vollständig andere. Sie bestehen aus einem sehr kernarmen fibrillären Bindegewebe, dessen Fibrillen

auffallend geradlinig verlaufen und nirgends wellenförmig, wie die normalen Bindegewebsfibrillen, wenn sie ihrer Elastizität folgen können. Auch an den elastischen Fasern, die sich in den Septa finden, ist dieser geradlinige Verlauf bemerkenswert. Die Elemente dieser Septa scheinen also in sehr starker Spannung sich zu befinden. Die Kerne sind sehr spärlich, lang und schmal, fast stäbchenförmig. Kerne von Lymphocyten und Leukocyten finden sich nirgends. Blutgefäße sind sehr selten zu sehen und finden sich vorzugsweise in den schmäleren Septa. Ihr Lumen hat etwa den doppelten Durchmesser der gewöhnlichen Kapillaren. Sie haben ein einfaches Endothelrohr, und selbst an den runden Querschnitten derselben ist keine bindegewebige Adventitia zu sehen. Was speziell die elastischen Fasern anlangt, so finden sich sowohl sehr feine wie dickere vor, wie in den normalen Septa. Sie liegen in Bündeln von verschiedener Breite zusammen. In manchen Septa, namentlich da, wo die Hohlräume groß sind, sind die Fasern sehr spärlich, und in manchen selbst ziemlich breiten Septa finden sich keine. Da, wo die Hohlräume kleiner sind, sind dagegen die elastischen Fasern sehr zahlreich. Die Septa erscheinen bei Elastinfärbung schon bei schwacher Vergrößerung fast in ihrer ganzen Breite dunkelblau.

Die Hohlräume sind mehr oder weniger von Zellen erfüllt. Von diesen erinnern nur wenige an desquamierte Alveolarepithelien. Die große Mehrzahl ist nicht unerheblich kleiner. Die kleinsten haben einen runden homogenen dunklen Kern und kein deutliches Protoplasma, sind also als Lymphocyten aufzufassen. Die Mehrzahl steht in der Mitte zwischen Lymphocyten und desquamierten Epithelzellen, haben einen deutlich bläschenförmigen, runden oder ovalen Kern und ein Protoplasma, welches gegenüber benachbarten Zellen nur unvollständig abgegrenzt ist. Die Zellen liegen in Haufen zusammen, zu 10-30-40, und zwischen den Haufen finden sich nur vereinzelte Zellen oder Reste von solchen. Die Form der Zellen scheint durchschnittlich eine längliche zu sein und nicht deutlich polyedrisch. Diese Zellmassen machen durchaus nicht den Eindruck von Epithelzellen. Trotzdem kann es sich hier nur um Lungengewebe, d. h. Lungenalveolen handeln, die sich noch erhalten haben. Daß die darin enthaltenen Zellen desquamierte Epithelien darstellen, ist auch von vornherein sehr wahrscheinlich, und die starken Veränderungen derselben, wie auch diejenigen der interalveolären Septa, das Fehlen von Zellwucherungen in den letzteren, dürften wohl auf die 50jährige Dauer der Atelektase zurückzuführen sein. An einigen anderen Stellen findet man auch einen alveolären Bau und die Alveolen mit Zellen ausgefüllt, aber von anderem Charakter: die Alveolen klein, von einem Durchmesser von 0,4 mm, rundlich, ja man kann sagen genau kreisrund, mit Zellen ausgefüllt, die wenig Protoplasma und einen bläschenförmigen Kern haben, von dem doppelten Durchmesser des Kernes der Lymphocyten; doch auch kleine, dunkle, geschrumpfte Kerne und alle Übergänge zwischen diesen verschiedenen Formen. Die regelmäßige Form, die im ganzen gleichmäßige Größe dieser Alveolen und namentlich ihre scharfe Begrenzung durch eine kreisförmige Linie mit eingeschalteten schmalen länglichen Kernen, alles dies deutet darauf hin, daß hier Schleimdrüsen von Bronchien vorliegen, von einer Membrana propria ausgekleidet, die sich häufig auch von der Unter-

lage abgehoben hat. In der Nähe finden sich übrigens kollabierte Bronchiallumina mit Zylinder- und Flimmerepithel.

Während in den bisher beschriebenen Partien der alveoläre Bau des Lungengewebes noch erkannt werden kann, erhebt sich weiter die Frage, ob nicht völlige Obliterationen der Alveolen vorkommen. Am sichersten wären solche nachzuweisen in den subpleuralen Zonen, denn hier finden sich normal eben nur Alveolen. Die van Gieson-Präparate ergeben aber sofort, daß völlig reifes Bindegewebe, welches mit van Gieson sich fuchsinrot färbt, sich hier nicht findet, abgesehen von der Pleura selbst; vielmehr ist das subpleurale Gewebe nur gelb, und ziemlich leicht ist nun erkennbar, daß selbst hier kein solides Gewebe sich vorfindet, sondern nur die Alveolarsepta, kollabiert, von einem gewundenen Verlauf, hauptsächlich der Pleura parallel, besonders dicht nebeneinander gelegen, und zwischen ihnen finden sich nur schmale Spalten, welche vereinzelte oder auch eine größere Zahl von großen kugeligen desquamierten Epithelien enthalten. Die elastischen Fasern sind hier reichlich, wie an anderen ähnlichen Stellen. Trotz des hohen Alters der Patientin (50 Jahre), und obgleich diese Lungenpartie nach allem niemals geatmet hat, sind die Alveolarsepta nicht miteinander verwachsen und übrigens auch nicht wesentlich verändert; über ihre Blutgefäße konnte man nicht ins klare kommen. Indessen zeigen andere Stellen doch Bilder, die beweisen, daß das inaktive Lungengewebe sich noch weiter verändern kann: an die größeren Gefäße und Bronchien sich anschließend, findet sich fast immer eine ungewöhnlich dicke Adventitia mit wirklichem reifem fibrillärem Bindegewebe, das sich mit Säurefuchsin stark färbt und in dessen äußeren Partien nach dem kollabierten Lungengewebe hin drüsenähnliche Gebilde eingeschaltet sind. Es sind das rundlich-längliche Hohlräume von 0,06 bis 0,09 mm Durchmesser, vereinzelt oder in Gruppen zusammenstehend. Letztere hängen auch untereinander zusammen. Sie sind ausgekleidet von einem schönen kubischen Epithel von 8 bis 10 μ Dicke. Sie liegen entfernt von Bronchien und müssen als umgewandelte Lungenalveolen angesehen werden. Dafür spricht auch die Tatsache, daß sie in diesem fuchsinroten Bindegewebe vorzugsweise in seiner Grenzzone nach dem noch erkennbaren Lungengewebe hin sich befinden. Elastische Fasern finden sich in diesem Bindegewebe rings um diese scheinbaren Drüsenkanäle in sehr spärlicher Zahl.

Ich kann wenigstens, wie gesagt, diese Bilder nicht anders deuten, als daß die drüsenähnlichen Bildungen wirklich Alveolen entsprechen und ein reifes Bindegewebe an Stelle der Alveolarsepta getreten ist. Es ist das ein auffallender Gegensatz zu dem Schicksal des subpleuralen Lungengewebes, an welchem ich eine solche Umwandlung nicht nachweisen konnte. Es ist schwierig, dafür eine bestimmte Erklärung zu geben. Jene fuchsinroten bindegewebigen Felder sind sehr reich an weiten Blutgefäßen mit kapillären Wandungen, die strotzend mit Blut gefüllt sind. Nun haben als ernährende Gefäße der Lunge die Arteriae bronchiales zu gelten, ebenso wie für die Leber die Arteria hepatica. Man könnte daher wohl erwarten, daß dieses neue Bindegewebe, wie die Bronchialwand selbst, von den Arteriae bronchiales gespeist wird; aber die Arteriae bronchiales versorgen auch die Pleura pulmonalis, und es sind daher in den subpleuralen

Schichten die Verhältnisse für Bildung von Bindegewebe kaum weniger günstig, wie in der nächsten Umgebung der Bronchien und größeren Gefäße. — Schließlich habe ich noch zu erwähnen, daß die Pleura keine Entzündungserscheinungen zeigt, auch keine Wucherung. Dagegen habe ich an zahlreichen Schnitten in der Pleura dicke Bündel von glatten Muskelfasern nachweisen können. Das Vorkommen von glatten Muskelfasern in der Pleura ist bisher nicht bekannt gewesen. Man muß annehmen, daß dieselben schon in der fötalen Periode in die Pleura eingewandert sind, und man könnte daran denken, daß gerade sie die Entfaltung des Lungengewebes nach der Geburt gehindert haben [1].

Neben den vorhinerwähnten dünnwandigen Gefäßen fallen im Bindegewebe auch zahlreiche kleinere und größere mit außerordentlich dicken Wandungen auf. Mitunter liegen die Gefäße so dicht aneinander, daß ihre dicken Wandungen einander berühren. Mitunter ist das Lumen des Gefäßes so verengt, daß man zunächst ein quer oder längs getroffenes Bündel glatter Muskelfasern zu sehen glaubt. Nur bei aufmerksamer Betrachtung und starker Vergrößerung erkennt man, daß das Bündel einen rundlichen oder länglichen Spalt umgibt, der von einer einfachen Lage Endothelien begrenzt ist, elastische Fasern in seinen Wandungen besitzt und auf diese Weise sich deutlich als Gefäß erkennen läßt. Vielfach sieht man auch längs, aber auch quer getroffene Muskelbündel, deren Zugehörigkeit zu einem Bronchus sehr oft festzustellen gelingt, denn in der Nähe findet sich ein Hohlraum, meist sehr unregelmäßig gestaltet, von einem stellenweise teils gut erhaltenen, teils abgehobenen Flimmer-, Zylinder- oder kubischen Epithel ausgekleidet, in einem sehr gefäßreichen Bindegewebe. Das kollabierte Lumen ist mehr oder weniger von im Zerfall begriffenen zelligen Massen erfüllt, und manchmal ist dasselbe so verengt, daß die Epithelien der gegenüberliegenden Wände einander berühren, oder der ganze Bronchus ist zugrunde gegangen, man sieht bloß im Bindegewebe ein Häufchen oder eine Kette kubischer Epithelien, in deren Umgebung man auch unregelmäßig zerstreute Gruppen von Muskelfasern finden kann.

Überall in diesen veränderten Lungenpartien fanden sich spärliche längliche und rundliche Lymphzellenanhäufungen, namentlich in der Nähe von Bronchien und Gefäßen. Schwarzes Pigment konnte ich nirgends nachweisen.

Zusammenfassung des mikroskopischen Befundes von Fall 1:

1. In dem ganzen unteren Lappen der linken Lunge ist kein Pigment vorhanden.

2. In den subpleuralen Partien ist das Lungengewebe noch erkennbar, aber hochgradig kollabiert. Die interalveolären Septa liegen dicht aneinander, zwischen ihnen finden sich noch Spalten

[1]) Diese Beobachtung war die Veranlassung, an atelektatischen Partien in Lungen Neugeborener nach glatten Muskeln in der Pleura zu suchen; doch war das Resultat negativ.

mit Zellen, welche den Charakter der desquamierten Alveolarepithelien haben.

3. In der Umgebung der größeren Bronchien und Gefäße, also in der Nähe des Hilus, finden sich größere rein bindegewebige Felder, in welchen nach außen, d. h. nach dem noch erhaltenen Lungengewebe hin, rundliche drüsenähnliche Hohlräume sich finden, die mit kubischem oder etwas abgeplattetem Epithel ausgekleidet sind. Sie hängen nicht mit Bronchien zusammen, liegen vielmehr in großer Entfernung von ihrem Lumen und müssen als umgewandelte Lungenalveolen angesehen werden.

4. Zwischen den subpleuralen und diesen zentralen am Hilus gelegenen Partien sind die Alveolen noch erhalten, leicht zu erkennen, mit Zellen wahrscheinlich epithelialen Ursprunges ausgefüllt; die Septa zwischen ihnen sind sehr breit und enthalten stellenweise sehr viel elastische Fasern.

5. In den Bronchien ist keine Spur von Knorpelwucherungen nachzuweisen. Ihre Wand ist bloß bindegewebig verdickt, reich an elastischen Fasern und mit Zellen, zum Teil Leukocyten und Lymphocyten infiltriert.

6. Es ist auch keine Erweiterung der Bronchien gegenüber dem normalen Verhalten vorhanden, denn die scheinbaren Bronchiektasien gehören nur dem Hilusgebiete an. Nach der Pleura hin finden sich im Gegenteil Bronchien mit engem Lumen von sehr unregelmäßiger Gestalt, manchmal nur an Resten von locker oder in Gruppen zusammenliegenden Epithelien und an in der Nähe gelegenen quer und längs getroffenen Bündeln glatter Muskelfasern erkennbar.

7. Hier und da sieht man rundliche und längliche Anhäufungen von Lymphocyten.

8. Wir finden nur in der Umgebung der größeren Bronchien und Gefäße, also am Hilus, größere Felder von Bindegewebe, die als umgewandeltes Lungengewebe angesehen werden müssen. Daran schließen sich Partien mit noch erkennbarem alveolärem Bau; die interalveolären Septa aber verbreitert, bindegewebig; in den Alveolen vorzugsweise desquamierte Epithelien. Unter der Pleura völlig kollabiertes Lungengewebe mit wenig desquamierten Epithelien in den spaltförmigen Lumina. Wir können also sagen, daß, obgleich dieser ganze Lungenlappen überhaupt niemals funk-

tioniert hat, trotz der langen Lebensdauer von 50 Jahren die gegen äußere Einwirkungen am meisten geschützten subpleuralen Partien nicht induriert sind. Die Entstehung des Bindegewebes in der Nähe des Hilus ist aber wohl darauf zurückzuführen, daß die hier gelegenen größeren Bronchien von den benachbarten noch respirierenden Bronchien aus durch irgend welche Noxen getroffen wurden. Daher der chronische Katarrh dieser Bronchien und die desquamative Entzündung der benachbarten Alveolen.

Fall 2. Christian Wengen, 50 Jahre alt, gestorben 2. Dezember 1904, 2 ½ Uhr morgens. Sektion am 2. Dezember, 2 Uhr nachmittags.

Es fand sich Lungenemphysem, starke rechtseitige Herzhypertrophie (Gewicht 500 g), leichtes Ödem der Haut, mäßiger Ascites (800 ccm). In dem rechten Unterlappen eine „atelektatische Bronchiektasie mit weißem Lungenstroma". Das Protokoll, das im Sektionskurse nachgeschrieben wurde, ist sehr kurz. Die mikroskopische Untersuchung ergab im wesentlichen das gleiche wie im vorhergehenden Falle. Die scheinbaren Bronchiektasien lagen am Hilus, und eine Erweiterung war mit Sicherheit nicht zu konstatieren. Knorpelwucherungen fehlten ebenfalls, der Knorpel bildete nur dünne Platten, die sogar, soweit man das ohne Schnittreihen beurteilen konnte, eher schmal und spärlich erschienen; in eine derselben war sogar das Bindegewebe von außen eingedrungen, so daß hier offenbar der Knorpel im Schwunde begriffen war, wie man das nicht selten bei den gewöhnlichen Bronchiektasien sieht. So fanden sich in dem Knorpel einzelne Felder, zum Teil zusammenhängend, die aus einem lockern Bindegewebe bestanden und selbst wieder kleine Knorpelinseln enthielten, über deren etwaigen Zusammenhang mit dem umgebenden Knorpel ich beim Mangel von Schnittreihen nichts aussagen kann. Das Bindegewebe war locker gebaut, enthielt zahlreiche dünnwandige Kapillaren, spindelförmige Bindegewebszellen, Lymphocyten, Leukocyten und größere protaplasmareiche rundliche, längliche und polyedrische Zellen mit einem großen, hellen, bläschenförmigen Kern. Die Zahl der Knorpelplatten bei sieben großen Bronchien, die direkt nebeneinander lagen, war so gering — es fanden sich bloß in vier derselben Knorpeleinlagerungen —, daß die Vermutung sehr gerechtfertigt schien, es seien manche Knorpelplatten vollständig geschwunden. Das Bindegewebe der Bronchialwand war in hochgradiger chronischer Entzündung begriffen, stellenweise so stark von Lymphocyten durchsetzt, daß vom bindegewebigen Stroma kaum noch etwas zu sehen war. Leukocyten fehlten. Auffallend waren weite, vielfach gewundene und geschlängelte und mit Blut überfüllte Gefäße, welche dicht ans Lumen herankamen. Das Epithel war zum größten Teile zugrunde gegangen; nur an wenigen Stellen konnte man Reste desselben nachweisen, welche in Form von etwas abgeplatteten Zellen eine gewisse Strecke der Wand bedeckten. Von muskulären Elementen sah man hier und da bloß Spuren. Auch das elastische Gewebe war in sehr geringer Menge vorhanden, man fand bloß kleine, dünne, schwach gefärbte Fäserchen, bald einzeln, bald in

kleinen Häufchen oder dünnen Bündeln zusammenliegend. Im peribronchialen Gewebe fanden sich viele auffallend dickwandige Gefäße.

Zwischen diesen größeren Bronchien, also in der Nähe des Hilus, fanden sich schon vielfach Streifen von Lungengewebe zum Teil mit mehr oder weniger deutlichem alveolärem Bau, zum Teil mit vollständiger Verwischung desselben. In den Partien, wo der alveoläre Bau noch deutlich war, waren die Alveolarsepta mehr oder weniger verdickt, und von kleinen Rundzellen durchsetzt; sie enthielten erweiterte, verdickte, mit Blut gefüllte Kapillaren. Die Alveolen sind vielfach mit mehr oder weniger gut erhaltenem hohem kubischem Epithel ausgekleidet, sind bald größer und weiter, bald kleiner, dann wieder sehr eng und in die Länge gezogen, fast spaltförmig; in ihnen liegen in wechselnder Zahl große, unregelmäßig geformte, protoplasmareiche, meist einkernige, bisweilen mehrere Kerne enthaltende, epithelähnliche Zellen.

Außer diesen relativ normalen, nur atelektatischen Teilen finden sich aber auch Partien vor, wo das Lungengewebe nicht mehr zu erkennen ist, es ist fast ganz ersetzt worden durch ein zum Teil lockeres, mitunter welliges, zum Teil derbes, schwieliges, zellarmes Bindegewebe, das kleinere und größere Hohlräume enthält. Dazwischen lassen sich spärliche, aber zweifellose Reste alveolären Gewebes nachweisen. Das an Stelle des Lungengewebes entstandene Bindegewebe ist außerordentlich gefäßreich; die Gefäße von verschiedenem Kaliber: von schmalen, im Bindegewebe liegenden, von diesem bloß durch eine Endothelschicht getrennten Kapillaren, bis zu großen, mit mächtigen muskulären Wandungen versehenen, quer und längs getroffenen arteriellen Gefäßen, waren viele Übergänge vorhanden. Die oben erwähnten Hohlräume von wechselnder Größe und Breite und unregelmäßiger Gestalt waren mehr oder weniger von körnigen Massen erfüllt, das Lumen von bald gut erhaltenen, bald abgehobenen niedrigen Epithelien begrenzt.

Die bindegewebige Wand ist außerordentlich dicht von kleinen Rundzellen durchsetzt. In der Nähe findet man mitunter Knorpelreste, spärliche elastische Fasern, quer und längs getroffene Bündel glatter Muskelfasern. Diese letzteren trifft man übrigens überall in den indurierten Partien zerstreut, wie auch größere und kleinere Anhäufungen von Lymphzellen häufig zu sehen waren, namentlich in unmittelbarer Nähe von einem Gefäß oder Bronchus.

Was nun das elastische Gewebe in den atelektatischen Partien betrifft, so waren die Fasern schmäler und schwächer gefärbt als die der normalen Abschnitte. Die Fasern bildeten entweder eine breite Lage um die Alveolen herum, oder sie wurden durch vereinzelte dünne Fäserchen in den Alveolarsepta vertreten, oder sie bildeten bloß ein Häufchen. An vielen Stellen konnte man sie gar nicht, selbst nicht bei Öl-Immersion, nachweisen. Namentlich wurde das an den Alveolen beobachtet, welche von einem mehr oder weniger hohen kubischen Epithel ausgekleidet waren. Im Bindegewebe der indurierten Partien konnte man nur spärliche, feine Fäserchen nachweisen, und auch das nicht konstant.

Schwarzes Pigment wurde innerhalb der großen epithelähnlichen Zellen in den Alveolen nicht gefunden; dagegen fanden sich Spuren von Pigment im interstitiellen Bindegewebe und in den indurierten Partien.

Wir finden also in dem Falle 2 fast genau das gleiche, wie in dem Falle 1: eine atelektatische Stelle bei einem 50 jährigen Individuum, welche nur bei mikroskopischer Untersuchung hier und da etwas schwarzes Pigment enthielt, makroskopisch aber vollständig weiß aussah. Die geringe Menge von Pigment beweist nichts gegen die kongenitale Natur der Atelektase. Diese scheint mir vollständig sicher gestellt zu sein, und die geringe Menge von Kohle kann sehr leicht durch einen abnormen Lymphstrom den atelektatischen Partien zugeführt worden sein. Übereinstimmend mit dem Falle 1 ist das Fehlen von Bronchiektasien. In der Literatur ist dies bisher noch nicht erwähnt, und so stehen in dieser Beziehung meine Fälle vereinzelt da. Sie würden einen Beweis für die Vermutung von Heller[1] bilden, daß in manchen Fällen aus den atelektatischen Lungenabschnitten vollkommene Verödung und Schrumpfung hervorgehen könne. Ferner fehlen in beiden Fällen hyperplastische Zustände der Bronchialknorpel, wie auch bei Herxheimer (Fall 3), bei Recklinghausen (mitgeteilt in der Arbeit von Schuchardt) und Paul. Vielmehr sind in meinem Fall 2 die Knorpel so spärlich und klein, daß hier höchst wahrscheinlich ein Knopelschwund stattgefunden hat. Das Eindringen von Bindegewebe in einen Bronchialknorpel zeigt an, daß dieser Schwund durch Einwucherung des Perichondriums erfolgt.

Besonders wichtig erscheint mir das Erhaltensein des alveolären Baues des Lungengewebes in den subpleuralen Partien des Falles 1. Vielfach findet man die Angabe, daß die Atelektasen bei langer Dauer in die sogenannte Kollapsinduration übergehen, d. h. die Alveolenwände verkleben, „die Epithelien desquamieren, und die entblößten Wandflächen verkleben und verwachsen miteinander. Die Alveolen veröden. Im Zwischengewebe sieht man Bindegewebswucherungen, welche schließlich zu schwieliger Induration führen“[9]. Trotz 50 jähriger Dauer ist es aber in diesen subpleuralen Partien nicht zur Verwachsung der Alveolenwände gekommen. Die bindegewebigen Umwandlungen des Lungengewebes finden sich vorzugsweise in der Gegend des Hilus, wie oben schon erwähnt, und wir dürfen sie wohl zurückführen auf sekundäre entzündliche Prozesse, welche in der Nähe der noch offenen großen Bronchien sich ausbildeten. Bei den

häufigeren Fällen von langdauernder Kompression und sogenannter Kollapsinduration des Lungengewebes infolge chronischer Pleuritis, bei welchen es unmöglich ist, das Lungengewebe aufzublasen, handelt es sich vielleicht zum Teil nur um Induration der Pleura pulmonalis und Verlust ihrer Dehnungsfähigkeit, zum Teil auch um Übergreifen der chronischen Pleuritis auf das Lungengewebe.

Literatur.

1. Heller, Die Schicksale atelektatischer Lungenabschnitte. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 36, 1885.
2. Feustell, Über die späteren Schicksale der Atelektase. Diss. Kiel 1883.
3. Schuchardt, Inveterierte Atelektase. Dieses Arch., Bd. 101, 1885.
4. Herxheimer, Beiträge zur Kenntnis atelektatischer Bronchiektasien. Bresl. ärztl. Zeitschr. 1887.
5. Berlin, Über einen Fall von atelektatischer Bronchiektasie. Diss. Kiel. 1871.
6. Francke, Lungenschrumpfung aus der ersten Lebenszeit. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 52, 1893.
7. Arnheim, Über einen Fall von kongenitaler halbseitiger Hypertrophie mit angeborenen Bronchiektasien. Dieses Arch., Bd. 154, 1898.
8. Paul, Münch. med. Woch. 1899, S. 30.
9. Kaufmann, Lehrb. d. spez. pathol. Anat., 4. Aufl.

III.

Der Einfluß letaler Verbrennungen auf das histologische Bild der Schilddrüse.

Von

F. Valentin,

gewesenem Assistenten am Pathologischen Institute der Universität Bern.

Es ist bekannt, daß die Thyreoidea auf die Blutbildung einen nicht unbedeutenden Einfluß ausübt. Nach Entfernung derselben, wird die Bildung der roten Blutkörperchen erschwert, und Langhans fand bei einem Athyreoten im Alter von 14 Monaten das Knochenmark in sämtlichen langen Röhrenknochen in Fettmark umgewandelt. Es lag nahe, zu untersuchen, wie weit anämische Zustände auf die Thyreoidea einwirken. Von diesem Gesichtspunkte aus ist die Arbeit von Wanner „Einfluß der akuten Anämie auf

das histologische Bild der Schilddrüsen" entstanden. Die folgende Arbeit betrifft Veränderungen der Schilddrüse, welche sich beim Menschen mit hochgradig letalen Verbrennungen ausbilden. Die Verhältnisse liegen hier nicht so einfach; sowohl die Zerstörung einer großen Menge von Blut, die Zirkulation vieler unbrauchbar gewordener roter Blutkörperchen, wie auch die daran sich anschließenden Regenerationsprozesse des Blutes kommen hier in Betracht. Die Deutung der mikroskopischen Befunde ist daher nicht von vorneherein klar. Ich habe Thyreoideen untersucht, welche im bernischen pathologischen Institut bei hochgradigen Verbrennungen gewonnen wurden. Die ersten mikroskopischen Untersuchungen ergaben nicht unbedeutende Veränderungen, und meine Aufgabe war die, festzustellen, ob solche Veränderungen konstant vorkommen. Die Schilddrüsen wurden in Formol fixiert, dann in Alkohol in steigender Stärke entwässert und in Zelloidin eingebettet. Die Schnitte hatten eine Dicke von 10 bis 15 μ. Als Färbung dienten hauptsächlich Hämalauneosin und van Giesonsche Lösung. Ich schildere zuerst die Thyreoideen mit starken und dann diejenigen mit schwachen Veränderungen.

1. Hodel, Ernst, 5 jährig. Verbrennung ein Tag vor dem Tode. Gestorben am 3. August 1905. Sektion am 3. August 11 Uhr vormittags. Verbrennung ersten und zweiten Grades, am Gesicht, Thorax, Abdomen, oberen und unteren Extremitäten. Am Thorax ist die Haut vielfach lederartig. Status lymphaticus. Thymus 36 g schwer. Lungen überall lufthaltig und blutreich, sonst nichts Bemerkenswertes.

Thyreoidea 20 g schwer. Die Läppchen sind von runder und ovaler Form. Ihre Durchmesser schwanken zwischen 2 und 4 mm. Die breiteren, interlobulären Septen sind fibrillär, nirgends Infiltration von Lympho- oder Leukocyten. Bläschen mit Epithelbelag in situ und einem Lumen sind nur spärlich zu sehen. In einem kleineren Teil der Bläschen sitzt das Epithel in Form von einzelnen Stücken noch dem Stroma auf, während andere Stücke in das Lumen hineinragen, aber an dem einen Ende noch am Stroma festhaften. In der Mehrzahl der Bläschen sind die Epithelien losgelöst und füllen locker liegend die Lumina aus, deren Durchmesser zwischen 40, 60 und 80 μ schwanken. Die kleineren Bläschen sind rund, während die größeren mehr ovale, die größten buchtige Form haben. Von den der Alveolenwand noch aufsitzenden Epithelien sind die einen kubisch, die anderen mehr zylindrisch, d. h. sie sind von ungefähr doppelter Länge der Kerndurchmesser; die runden basal gelegenen Kerne berühren sich fast. Häufig sind zwischen den Epithelien feinste helle Grenzspalten oder dunkelrote Grenzlinien, wenigstens an den nach dem Lumen hin gelegenen Drittel, zu sehen. Der freie Rand derjenigen Epithelien, welche durch helle

Grenzspalten voneinander getrennt sind, ragt in das Lumen hinein, vielfach in Form eines flachen Bogens, oft mehr kuppenförmig. Die Kerne sind von rundlicher Form, bläschenförmig, mit deutlichem Chromatingerüst und haben einen Durchmesser von 4—6 μ, sind also vollständig normal. In den Zylinderzellen mit Kuppen ist das Protoplasma in der basalen Hälfte dunkler, nach dem Lumen hin heller und von sehr feinen, sehr dicht stehenden Vakuolen durchsetzt, die häufig erst bei Ölimmersion zu sehen sind. In einzelnen Bläschen mit schon partiell losgelösten Epithelien sind die noch in situ gelegenen Zellen stärker gequollen, so daß ihre Kerne auch größer sind und zwischen 8 und 12 μ schwanken. Das Protoplasma dieser Zellen ist heller gefärbt als das der zuerst erwähnten Epithelien. Seine Vakuolen sind deutlich und größer, und gegen das Lumen hin ist das Protoplasma etwas zackig umgrenzt, wie im Zerfall begriffen. Sehr stark von der Norm weichen die desquamierten Zellen ab. In einem und demselben Bläschen haben die Zellkerne die verschiedensten Durchmesser. Die kleinsten haben einen solchen von etwa 3—4 μ, sind dunkel, rund, zum Teil etwas unregelmäßig eckig und liegen stark exzentrisch. Das umgebende Protoplasma, größtenteils von doppeltem Durchmesser der Kerne, ist fein vakuolisiert und hellrosa; nur wenn der Protoplasmasaum schmal ist, hat er eine dunklere Farbe. In anderen Zellen sind die Kerne noch ziemlich normal, hinsichtlich Größe, und meist von bläschenförmiger normaler Struktur, zum Teil aber auch dunkel und etwas zackig. Die meisten Kerne haben einen Durchmesser von 12—15 μ. Ihre Struktur ist verschieden. Viele sind noch bläschenförmig, aber das Chromatin ist in ihnen zu unregelmäßigen Klumpen zusammengeballt und liegt mit Vorliebe der Innenfläche der Kernmembran an, es liegt also hier Wandhyperchromatose vor. Dann und wann ist die Kernmembran auf eine kürzere Strecke unterbrochen und die Chromatinkörner liegen in dem umgebenden Protoplasma zerstreut. Selten liegen unregelmäßige grobe Chromatinkörner nur im Zentrum des Kerns. Nur die Minderzahl ist gleichmäßig dunkel gefärbt, aber nicht rund, sondern zackig oder wenigstens eckig. Es scheint also hier das Chromatin nicht unbedeutend vermehrt zu sein. Ferner finden sich hier und da Zellen mit zwei dunklen eckigen, zackigen Kernen oder solche mit drei oder fünf kleineren, ebenfalls dunklen Kernen. Um die meisten Kerne ist ein deutlicher Protoplasmasaum, dessen Breite dem doppelten Kerndurchmesser gleichkommt, bei den großen Kernen ist er meist schmaler. Der Rand ist meist scharf, doch auch, besonders an den größeren Zellen, wie zerfetzt und heller gefärbt.

Auch kleinere Protoplasmaschollen kommen vor, sowie auch solche von Form und Größe der Zellen, die als nekrotische Epithelien anzusehen sind. Sehr spärlich sind auch freie Kerne, meist von etwas zackiger Gestalt und dunkel gefärbt.

Kolloid ist nur in den Bläschen vorhanden, die einen Epithelbelag in situ haben. Es füllt das Lumen nicht ganz aus, sondern ist durch eine verschieden breite Spalte von dem Epithel getrennt. Es hat keine Vakuolen, weder am Rand noch in seiner Mitte, es ist homogen und scheint aus mehreren Klumpen zu bestehen, die im Zusammenfließen begriffen sind. Es ist blau oder blau mit

einem Stiche ins rötliche gefärbt. In den Bläschen mit desquamierten Epithelien ist Kolloid nicht sicher nachzuweisen. Die Kapillaren sind nur wenig gefüllt. In den größeren Gefäßen sind neben eosinrotbraun gefärbten roten Blutkörperchen vereinzelte Leukocyten zu sehen, ferner Zellelemente mit dunklem rundlichem Kern von der Größe von Lymphocyten.

2. Niederhäuser, Ernst, 1 jährig. Gestorben zwei Tage nach der Verbrennung am 26. August 1905, 5½ Uhr nachmittags. Sektion 28. August, 8¼ Uhr vormittags. Ausgedehnte Verbrennung am linken Oberschenkel, linken Vorderarm auf der hinteren Seite. Linkerseits an Brust und Bauch. Epidermis fehlt hier. Status lymphaticus, Thymus 23 g. Keine Hepatisationen, Lungen überall gut lufthaltig.

Thyreoidea 17 g schwer, von deutlich lappigem Bau. Die größeren Läppchen von einem Durchmesser von 1½—3 mm. Diese wieder in kleinere Läppchen eingeteilt, die etwa ½ mm messen. Die Septen zwischen den Läppchen sind im großen und ganzen schmal und von normalem Kernreichtum. In den Läppchen sind größtenteils keine deutlichen Bläschen mit Epithelbelag und Lumen zu erkennen, sondern nur Alveolen von einem Durchmesser von 40, 60 bis 80 μ, entweder rund, oder in die Länge gestreckt, namentlich die größeren mit Ausbuchtungen versehen, von unregelmäßiger Gestalt.

Der Epithelbelag ist überall abgehoben; in vielen bilden die Zellen ein noch kontinuierliches Band, welches leicht gefaltet von der Wand der Alveole etwa um die eigne Breite entfernt liegt, in andern ist dasselbe in einzelne Bruchstücke zerfallen. In den meisten Alveolen haben sich die einzelnen Zellen voneinander losgelöst und liegen zerstreut im Lumen. Nirgends ist Kolloid zu sehen. Die noch im Zusammenhange stehenden Zellen sind zylindrisch oder kubisch. Ihre Zellgrenzen sind ganz selten als feine rote Linien oder als helle Spalten zu erkennen. Die Distanz der Kerne voneinander beträgt einen ganzen oder halben Kerndurchmesser. Die Kerne sind rund oder leicht oval, bläschenförmig, die kleineren von einem Durchmesser von etwa 4 μ sind dunkelblau gefärbt, während die größeren heller sind und deutlich Chromatinkörner diffus zerstreut erkennen lassen. Die größeren Kerne sind durchschnittlich von doppeltem Durchmesser der kleineren, nur ganz vereinzelt sind noch größere anzutreffen. Einige von den großen Kernen sind ganz dunkel gefärbt. Ein Unterschied zwischen den Kernen der diffus zerstreuten, desquamierten Epithelien und der noch im Zusammenhang stehenden ist meistens nicht vorhanden, nur sind in ersteren manche kleine dunkle Kerne unregelmäßig eckig.

Das hellrosa gefärbte Protoplasma der Zellen, die noch zu Bändern vereinigt sind, ist stark fein vakuolisiert (Ölimmersion), stellenweise gequollen, so daß die Zellen an ihrem nach dem Lumen hin schauenden Rande eine Kuppe haben. Die Kerne liegen basal. In einzelnen desquamierten Zellen nimmt nur ein Teil des Protoplasmas die Farbe an, während der andere farblos erscheint. Vereinzelt liegen protoplasmalose Kerne frei im Lumen der Alveolen. Ferner sind auch kernlose Protoplasmaschollen von der Form und Größe desquamierter Epithelien vorhanden. In einzelnen Alveolen sind Haufen sehr dicht stehender, meistens unregelmäßig eckiger Kerne (10—15 Stück) zum größeren Teil dunkel, zum

kleineren noch hell, bläschenförmig; alle in wenig hellem, rosagefärbtem Protoplasma gelegen. Sehr häufig finden sich zwischen den Epithelien und der bindegewebigen Wand der Alveole Protoplasmafäden, welche von der Basis der Epithelzellen ausgehen und auf der letzteren sich öfters mit leicht verbreiternder Fußplatte inserieren. Sie sind zum Teil fadenförmig, dünn, können aber auch die Breite eines Zellkörpers erreichen. Die breiteren sind deutlich fein vakuolisiert, hie und da liegt sogar noch der Kern in einem solch breiten Faden. In den Blutgefäßen sind die roten Blutkörperchen meistens glänzend, von braungelber Farbe bei Hämalauneosinfärbung. In einzelnen größeren Gefäßen, sowohl Arterien wie Venen findet sich noch eine hyaline blaßrosa gefärbte Masse, sowohl neben guterhaltenen, wie neben ausgelaugten roten Blutkörperchen. An einer Stelle sind im Querschnitt zweier Gefäße mitten unter den roten Blutkörperchen Haufen von 25—30 Zellen mit dunkelen Kernen von der Größe der Lymphocytenkerne, darunter einzelne spärliche, hellere bläschenförmige Kerne. Um die Kerne ist ein ziemlich breiter Saum rosagefärbtes Protoplasma vorhanden. Zwischen den Kernen sind an mehreren Stellen Zellgrenzen deutlich als feine dunkle Linien zu erkennen. Unmittelbar um diese Haufen ist ein Netz von feinfasrigem Fibrin. Die Bedeutung der Zellen ist nicht ganz sicher zu geben, am wahrscheinlichsten handelt es sich um Lympho- oder Leukocyten mit geschwelltem Protoplasma, oder um abgestoßene Gefäßendothelien.

Ich habe in den andern Schilddrüsen solche Zellhaufen nicht gesehen.

Kurz zusammengefaßt haben wir also Desquamation der Epithelien, sowohl noch in gegenseitigem Zusammenhang, wie auch völlig voneinander losgelöst, Pyknose vieler Zellen, Zusammenballen zahlreicher Zellen zu einem großen kernreichen Klumpen, sowie Nekrose einzelner Epithelzellen, Fehlen des Kolloids.

3. Wegmüller, Alice, 4jährig. Gestorben 4½ Stunden nach der Verbrennung am 21. Januar 1907, 1 Uhr 25 Minuten nachmittags. Verbrennung etwa $\frac{2}{3}$ der Körperoberfläche. Sektion wurde nicht gestattet, doch wurde die Thyreoidea zwei Stunden nach dem Tode herausgenommen.

Das Stroma bietet nichts besonderes dar. Die Bläschen sind entweder länglich-oval, oft etwas unregelmäßig oder mehr rundlich. Die länglichen schwanken in der Länge zwischen 90 und 100 μ, in der Breite zwischen 30 und 60 μ, während bei den mehr rundlichen der Durchmesser 45 bis 60 μ beträgt. In einer großen Zahl von Drüsen sitzt die Epithelbekleidung der bindegewebigen Wand auf. In einzelnen Läppchen ist das sogar bei der Mehrzahl der Fall. In einer ebenso großen Zahl von Bläschen sind die Epithelien von der Wand und voneinander losgelöst. Nur in einer Minderzahl ist das Epithel losgelöst, entweder in Form von einzelnen Stücken, oder der ganze losgelöste Epithelring liegt etwas gefaltet im Lumen der Alveolen.

Die Epithelzellen in situ sind kubisch oder zylindrisch, die kubischen von ziemlich gleichem Volumen durchschnittlich etwa 8—9 μ im Durchmesser. Ihre 5—6 μ großen Kerne sind zum Teil schön rund, bläschenförmig und liegen in der Mitte der Zelle. Sie zeigen ein deutliches Chromatingerüst. Andere Epithelzellen in situ sind wie in den meisten übrigen Thyreoideen leicht gequollen mit

scharfer, flach kuppenförmiger Vorwölbung des Protoplasma gegen das Lumen hin versehen. Diese letzteren zeigen gewöhnlich deutliche Zellgrenzen als rote Linien, während bei den mehr der Norm sich nähernden Zellen keine Grenzlinien zu sehen sind. Aus diesem Umstande ist zu schließen, daß das Erscheinen der Grenzlinien die beginnende Desquamation andeutet. Das Protoplasma ist größtenteils mit Eosin stark rot gefärbt, zum Teil homogen, andernteils zum Teil fein gekörnt, zum Teil fein vakuolisiert. Während die in situ gelegenen Epithelzellen nur wenig verändert, d. h. zum Teil gequollen sind, weichen die desquamierten stark von der Norm ab. Die letztern Zellen sind zu Gunsten des Protoplasmas durchschnittlich etwas größer als die Epithelzellen in situ. Das Protoplasma ist größtenteils auch dunkel gefärbt; bei den andern Zellen jedoch färbt es sich schlecht und ist zum Teil auch gänzlich farblos. Der Rand ist zuweilen zackig, so daß die Zellform eine unregelmäßige ist; häufig liegen auch abgerissene Protoplasmafetzen im Lumen der Alveolen. Die Kerne zeigen sehr große Verschiedenheiten. Ein großer Teil ist schön rund oder rund oval, bläschenförmig, mit deutlichem Chromatingerüst. Ein anderer großer Teil ist dunkel, durchschnittlich halb so groß wie die bläschenförmigen, pyknotisch von sehr verschiedener unregelmäßiger Form. Manche sind sogar gelappt und die zwei bis drei Lappen durch feine Fäden miteinander verbunden. Die Ähnlichkeit mit Leukocyten ist eine sehr auffallende, aber die Lappen selbst haben keine runden Konturen, sondern sind selbst wieder stark zackig; übrigens sieht man auch nirgends im Stroma oder in den Blutgefäßen Leukocyten, sodaß also die beschriebenen Kerne als Epithelkerne anzusehen sind. In einzelnen Zellen scheinen die Kerne wirklich in zwei bis drei dunkle Stücke, die nicht miteinader zusammenhängen, zerfallen zu sein. Im Gegensatz hierzu sind andere Kerne leicht vergrößert, blaß, enthalten nur sehr wenige Chromatinkörner, während in ihrer Nähe im Protoplasma einige Chromatinkörner sich befinden, so daß man den Eindruck erhält, daß diese aus den Kernen ausgetreten sind oder vielleicht abgeschnittene Stücke der noch vorhandenen Kernmembran darstellen. Die bläschenförmigen Kerne haben Nieren- oder Glockenform oder sind zackig. Während die Mehrzahl dieser Kerne in einem Protoplasmakörper von ungefähr normaler Größe liegt, sind andere vollständig frei und protoplasmalos oder haben einen nur ganz schmalen dunklen eosinroten Protoplasmasaum, der in seiner Form die zackige Form des Kerns wiederholt. Dann und wann findet sich eine Gruppe von 6 bis 10 und mehr solcher dunkler zackiger Kerne, die ganz dicht, fast bis zur Berührung nebeneinander liegen; sie sind von nur wenig stark eosinrotem Protoplasma umgeben; man könnte sie bei schwacher Vergrößerung fast für Riesenzellen halten. Hie und da scheinen sogar mehrere Zellen zu einem äußerst unregelmäßig gestaltetem zackigen größeren Klumpen zusammengeflossen zu sein.

Kolloid findet sich in den Bläschen mit Epithelien in situ, sowie in den Bläschen mit desquamierten Epithelien im ganzen spärlich, meist blaßrot, aber viele sind blaßblau und haben einen rötlichen Rand, nur wenige sind kugelig, die meisten oval oder walzenförmig, länglich. Auch ihre Größe variiert; neben solchen, welche das Lumen der Bläschen fast ausfüllen, befinden sich solche von fast Kerngröße, letztere meist in größerer Zahl.

Das Stroma ist locker gebaut; die breiten Septen mit vielen hellen Spalten versehen.

In den starkgefüllten Blutgefäßen sind die roten Blutkörperchen eosingelblichbraunrot gefärbt, gut konserviert, glänzend; recht häufig sieht man die gefüllten Kapillaren direkt unter dem Epithel, wenn letzteres noch in situ sich befindet. Ferner sind auch Lympho- und Leukocyten in den Gefäßen zu sehen und in mäßiger Menge hyalingefärbte rosarote Massen.

4. Andrée, Frédéric, 8jährig. Gestorben sechs Stunden nach der Verbrennung am 27. Juli 1902, 1 Uhr vormittags. Sektion am 28. Juli 8 Uhr vormittags. Hochgradige Verbrennung der Haut des ganzen Körpers. Thymus 13 g schwer.

Thyreoidea war sehr groß, das Gewicht wurde leider nicht genommen. von normalem Aussehen, blutreich. Processus pyramidalis bis ans Zungenbein reichend.

Die Alveolen sind rundlich oder länglich oval. Die rundlichen schwanken im Durchmesser zwischen 60 und 80 μ, die ovalen im Längsdurchmesser zwischen 100 und 120 μ und die Breite beträgt etwa 60 μ. In einem großen Teil der Bläschen, in manchen Läppchen, sogar dem größten Teil, sitzt das Epithel der bindegewebigen Wand auf, in der Minderzahl ist es losgelöst. Und zwar liegen die Epithelien frei im Lumen in Reihen oder voneinander isoliert. Die dem Stroma noch aufsitzenden Zellen sind von einer durchschnittlichen Länge von 15 μ und einer Breite von 6—10 μ. Ihre in der Mitte gelegenen Kerne von einem Durchmesser von 4—8 μ sind rundlich, bläschenförmig, zuweilen von etwas unregelmäßig eckiger Form mit diffus zerstreuten Chromatinkörnern. In vielen, ja den meisten dieser Bläschen, sind deutlich die Zellgrenzen zu sehen. Und zwar entweder als rote Linien oder als feine helle Spalten. Teilweise ist das Protoplasma dieser Kerne um diese Zellen herum eosinrosa gefärbt und seine Farbe nimmt peripherwärts bis zur gänzlichen Farblosigkeit ab, oder es ist das ganze Protoplasma rosarot, oder gänzlich farblos. An wieder andern Zellen ist um den Kern ein schmaler, heller Hof, während das peripherische Protoplasma gefärbt ist. Stellenweise ist das Protoplasma von deutlichen, aber kleinen Vakuolen durchsetzt. Der Rand der Zellen gegen das Lumen hin ist größtenteils zackig und fetzig, so daß ganze Schollen von Protoplasma in das Lumen zu liegen kommen. Wo der Rand scharf ist, wölbt sich dieser zuweilen flach kuppelförmig gegen das Lumen hin vor.

Ganz anders verhalten sich die desquamierten Zellen. Ihre Kerne sind teilweise noch bläschenförmig, aber meistens nicht schön rund, sondern etwas eckig. Das Protoplasma ist stark rot gefärbt und bildet nur einen schmalen Saum. An anderen Stellen ist die Mehrzahl der Kerne klein (3—4 μ), dunkelgefärbt, unregelmäßig zackig, sind also in charakteristischer Weise pyknotisch. Hie und da ist zwischen den kleinen Kernen ein großer Kern von 2—3 fachem Durchmesser der kleinen, auch auffallend gleichmäßig dunkel gefärbt und schön rund; oder ein ebensogroßer noch bläschenförmiger Kern mit groben, mehr zentral gelegenen Chromatinschollen, seltener ist Wandhypochromatose zu sehen. Hie und da cheint die Membran nicht kontinuierlich, sondern zerrissen zu sein. Ferner scheinen auch Zellen zusammenzufließen. Man sieht größere

Zellen mit zwei, drei und vier Kernen, die, wenn nur zwei vorhanden sind, rundlich und bläschenförmig sein können, meist aber pyknotisch sind, oder manche haben, statt eines Kernes 8—10 größere oder kleinere Chromatinkörner, die zum Teil durch feine dunkle Fäden miteinander verbunden sind, wohl ein Vorstadium des Kernzerfalles. Das Protoplasma ist stark rot gefärbt.

Bei den übrigen desquamierten Zellen zeigt das Protoplasma die gleichen Veränderungen wie das der nicht desquamierten Zellen. Es ist stark zerfetzt und sehr unregelmäßig verteilt, trotzdem sind die Zellkörper nicht kleiner als normal, so daß angenommen werden darf, daß im allgemeinen eine starke Quellung stattgefunden hat. Zwischen den desquamierten Zellen liegen dann noch häufig nekrotische Epithelien und auch vereinzelte protoplasmalose Kerne.

Kolloid findet sich in ganz spärlicher Menge als hämalaunblaue Scholle mit schmalem, leicht rötlichem Saume versehen, ohne jegliche Vakuole und durch eine schmale Spalte vom Epithel getrennt. Schön eosinrote Kolloidmassen sind sehr selten, und auch diese haben hie und da einen Stich ins Bläuliche; nach van Gieson ist gegenüber dem normalen Kolloid kein Unterschied vorhanden. Die Kolloidmassen finden sich größtenteils in den Bläschen mit Epithelbelag in situ. Hin und wieder ist in einem Bläschen mit desquamiertem Epithel eine kleine Kolloidscholle etwas größer als die einzelnen Epithelien zu sehen.

In den Gefäßen sind neben den mit Eosin gefärbten gelblichroten auch ausgelaugte rote Blutkörperchen, Lympho- und einige Leukocyten zu sehen, ferner auch längliche spindelförmige Zellen mit länglichen Kernen, die Gefäßendothelien sein dürften.

Das Stroma ist unverändert.

5. Gerber, Emma, 3 jährig, gestorben 12 Tage nach der Verbrennung, am 14. Oktober 1905 11 Uhr vormittags, Sektion am 14. Oktober, 3 Uhr nachmittags. Auf dem Rücken, Hinterfläche der Arme und Oberschenkel hochgradige Verbrennung. Status lymphaticus, an den übrigen Organen nichts Besonderes. Thyreoidea 3 g schwer.

In den Läppchen sieht man etwas größere, meistens etwas längliche Bläschen mit ausgebuchteten Konturen so wie runde Bläschen von geringeren Dimensionen; jede dieser Formen ungefähr zu gleichen Teilen recht unregelmäßig verteilt. In den länglichen sitzt das Epithel noch durchgängig der Wand auf. An den kleineren ist das Epithel desquamiert und liegt locker im Lumen. In ersteren sind die Epithelien kubisch. Die Zellgrenzen sind an vielen Stellen als feine lichtbrechende Linien erkennbar, die gegen das Lumen hin deutlicher werden. Häufig wölbt sich die freie Fläche des Protoplasmas leicht kuppelförmig vor, und zwar besonders bei denjenigen Zellen, welche deutliche Grenzlinien zeigen. Die Kerne von einem Durchmesser von 7—8 μ sind bläschenförmig, schön rund, hell und reichlich mit Chromatin versehen. Das Protoplasma ist hellrosa und stellenweise unregelmäßig gefärbt, nach dem Lumen hin stärker tingiert, während die basalen Partien ganz farblos sind, ferner sind manche Zellen deutlich von sehr feinen Vakuolen durchsetzt und fein gekörnt (Ölimmersion.)

In kleineren rundlichen Bläschen ist das Epithel wie gesagt meist desquamiert, und zwar sowohl Reihen bildend, oder es sind auch die Zellen vollständig voneinander losgelöst. Die Kerne dieser Epithelien sind zum allergrößten Teile bläschenförmig, 7—8 μ im Durchmesser, aber von unregelmäßig eckiger Form; in vielen ist das Chromatin zu gröberen Körnern zusammengeballt. Die Minderzahl der Kerne ist klein, einheitlich dunkel gefärbt, pyknotisch. Hingegen finden sich ziemlich zahlreich aufgeblähte Kerne von 12 μ im Durchmesser und mit weit auseinanderliegenden Chromatinkörnern; es ist also der Kernsaft in ihnen vermehrt. Das Protoplasma der desquamierten Zellen zeigt die gleichen Veränderungen wie dasjenige der nicht desquamierten, d. h. Vakuolen und schlechte Färbbarkeit. An den noch vorhandenen Reihen von Epithelzellen finden sich auch die bei der Thyreoidea Niederhäuser beschriebenen, fadenförmigen Protoplasmabrücken zwischen Epithelwand und dem Bindegewebe. Häufig ist das gegen das Lumen hin gelegene Protoplasmas in den Bläschen stark ausgefranst, sodaß größere und kleinere Protoplasmastücke, Fäden und Zipfel in das Lumen zu liegen kommen. In einzelnen Alveolen sind auch deutliche nekrotische, kernlose Epithelien vorhanden, aber nur in geringer Zahl.

Einige Schnitte zeigen in ganz spärlichen Bläschen rosagefärbtes Kolloid, in vielen jedoch eine hämalaunblau gefärbte Masse meistens mit einem rötlichen Rande. Das rosarote Kolloid wie auch diese blauen Massen nehmen größtenteils nicht das ganze Lumen des Bläschens ein, sondern sind als eine unregelmäßige Scholle auf die Mitte des Bläschens beschränkt. In andern Schnitten wieder sind fast alle Bläschen leer. Vakuolen finden sich im Kolloid nicht.

Das Stroma ist sehr locker gebaut, man sieht viele helle Spalten in demselben. Die Kapillaren sind mit spärlichen roten Blutkörperchen gefüllt. In den größeren Gefäßen sind dagegen neben den roten Blutkörperchen häufig Fibrinnetze mit Lymphocyten. Die roten Blutkörperchen sind zum Teil glänzend, eosinrot, teilweise mehr bräunlich und wieder andere ausgelaugt. Häufig liegen neben den leicht bräunlich gefärbten roten Blutkörperchen homogene rote Massen.

In einem Schnitte ist ein Epithelkörperchen zu sehen, welches außer geringgradiger Zackung der Kerne normale Verhältnisse zeigt.

6. Zumstein, Frieda, 16 jährig. Tod 13 Stunden nach der Verbrennung am 14. Juni 1906, 7 Uhr vormittags, Sektion 15. Juni 11 Uhr vormittags. Etwa ein Drittel der Oberfläche des Körpers verbrannt. Starke Entwicklung der Zungenbalgdrüsen, Tonsillen und Thymus. Die andern Organe nicht verändert.

Thyreoidea: Die Bläschen in den einzelnen Läppchen sind rundlich oder mehr oval, in die Länge gestreckt, die größten mit unregelmäßigen Ausbuchtungen. Sie erreichen Durchmesser bis zu 60 μ. Ein großer Teil der Bläschen, etwa der zehnte Teil der Gesamtzahl, zeigt normale Struktur, d. h. der Epithelbelag sitzt in toto der bindegewebigen Stromawand auf. Die Epithelien sind in den größeren kubisch und in den kleineren mehr zylindrisch mit bläschenförmigen oder auch etwas dunkeln runden Kernen, von einem Durchmesser von etwa 9 μ. Die Länge der zylindrischen Zellen beträgt den doppelten Durchmesser der Kerne. Zellgrenzen sind nicht zu sehen, so daß die Bläschen einen

vollständig normalen Typus zeigen. Ferner ist in andern ziemlich weiten Bläschen das Epithel leicht abgeplattet, partiell losgelöst und liegt zum Teil in Form von kürzeren oder längeren Bändern, zum Teil in Form von vereinzelten Zellen im Lumen.

Meistens jedoch sieht man größere Zellhaufen von mindestens 20 Zellen dicht nebeneinander gelagert, so daß öfters die Zellgrenzen gar nicht zu sehen sind. Die Zellen haben im Durchschnitt 6—8 μ Durchmesser. Die Kerne sind entweder bläschenförmig oder pyknotisch und etwas eckig, kantig. Protoplasma ist nur wenig in Form eines ganz dünnen Saumes vorhanden. Es ist hellrosa gefärbt, weder vacuolisiert noch gekörnt. In den kleineren Bläschen ist das Epithel kubisch oder geringgradig zylindrisch. Die Desquamation ist stärker als in den weiten Bläschen. Schon bei den der Alveolenwand noch aufsitzenden Epithelien sind häufig Zellgrenzen als feine Grenzspalten zu sehen. Zwischen diesen Zellen finden sich noch andere mit pyknotischem, zum Teil zackigem Kern und einem besonders starken, eosingefärbtem Protoplasma, dessen Volumen etwas geringer ist, wie das von normalen Zellen. Zellprotoplasma und Kern erscheinen hier also etwas geschrumpft. Die desquamierten Zellen, auch die, welche noch im gegenseitigen Zusammenhang sich befinden, weichen in Form und Größe nicht stark von der Norm ab. In wenigen ist das Protoplasma fein vakuolisiert (Ölimmersion) ohne wesentliche Größenzunahme. Häufig sind dagegen pyknotische Kerne, besonders klein, etwa 4 μ und mit unregelmäßig zackiger Form. Ferner finden sich in einigen etwas größere Kerne von 6—8 μ Durchmesser mit deutlicher Wandhyperchromatose. Die Veränderungen sind also im ganzen sehr gering. Wir finden nur an einer Minderzahl von Zellen sowohl die Veränderung des Kerns, wie auch die Vakuolisierung des Protoplasmas.

Das Stroma enthält auch hier nirgends Leuko- oder Lymphocyten.

Kolloid ist in vielen kleinen Bläschen und in allen weiten Bläschen vorhanden. Es ist entweder von heller Farbe, oder es hat zahlreiche Randvakuolen, oder es ist schließlich im Innern siebförmig von ziemlich feinen Vakuolen durchsetzt. Gelegentlich finden sich in dem hellen stark vakuolisierten Kolloid größere unregelmäßige Klumpen, intensiv gefärbt, teils mit Eosin rosa, teils mit Hämalaun leicht bläulich, oder es kommt auch solch intensiver gefärbtes Kolloid in der Mitte eines sonst leeren Bläschens vor, dasselbe nur zum Drittel oder Viertel ausfüllend.

In mäßig gefüllten Kapillaren und Gefäßen sind die roten Blutkörperchen eosinrotbraun gefärbt, zum Teil auch ausgelaugt. Im Stroma finden sich nirgends kolloidähnliche Massen.

7. Pfander, Anna, 58 jährig. Gestorben 6 Stunden nach der Verbrennung. Verbrennung von etwa $\frac{1}{8}$ der Körperoberfläche, Myocarditis fibrosa. Graue Erweichung im Thalamus dexter. Verbrennung am linken Ober- und Unterschenkel. In den Lungen einzelne schiefrig indurierte Herde.

Thyreoidea 65 g schwer. Diese Thyreoidea, die von einer 58 jährigen Frau stammt, unterscheidet sich von den bis jetzt beschriebenen dadurch, daß sie den Charakter einer für Bern gewöhnlichen strumösen Thyreoidea zeigt.

So ist im Schnitte, den wir vor uns haben, ein scharf abgegrenzter Knoten von ovaler Form, in welchem vorzugsweise an der Peripherie kleine kolloidhaltige Bläschen von 40, 60—100 μ Durchmesser sich finden, in der Mitte dagegen mehrere etwa 6 Gruppen von auffallend großen kolloidhaltigen Bläschen mit Durchmesser von 1 mm und mehr, die durch Streifen von kleinen Bläschen voneinander getrennt sind. Hie und da grenzen die großen Bläschen direkt an die kleinen an und sind hier mehr von einer länglichen Form und schmal wie von den kleinen Bläschen her komprimiert. An andern Stellen aber ist kein scharfer Gegensatz vorhanden und die großen Bläschen gehen allmählich in die kleinen über. Man kann diesen Knoten als ein Konglomerat von mehreren ganz kleinen Strumaknoten betrachten, die im Zusammenfließen begriffen sind. Die Septen zwischen den Bläschen sind überall gleichmäßig schmal, so daß auch durch sie keine weitere Abgrenzung stattfindet. Dagegen sind zu erwähnen Herde von lymphadenoidem Gewebe, die mit Ausläufern zwischen die benachbarten Drüsenbläschen ausstrahlen, sie haben die Dimension und Form von ziemlich kleinen Milzfollikeln und enthalten kleine Keimzentren.

Es ist von großem Interesse, daß die großen Bläschen so ziemlich den Bau haben, wie die gewöhnliche Kolloidstruma, ihre Form ist meist eine rundliche oder ovale, Bläschen mit Vorbuchtungen finden sich nur selten, und längere schlauchförmige Bildungen habe ich auch nirgends gefunden. Das Epithel ist in mäßigem Grade abgeplattet. Die Kerne haben auf dem Durchschnitte noch zum großen Teile eine runde Form von 4—6 μ. Der Breitendurchmesser der Zellen beträgt etwa das Anderthalbfache ihrer Höhe. Hochgradige Abplattung, wie sie in Strumen sehr häufig sind, kommen nicht vor. Der Kern ist meist schön rund, von normalem Chromatingehalt, hie und da auch kleiner, gleichmäßig dunkel und selbst etwas eckig, also pyknotisch. Die Desquamation, die in manchen andern Thyreoideen so sehr in den Vordergrund tritt, ist hier fast gar nicht vorhanden, und nur selten sieht man in den größern Bläschen Gruppen von 10—20 Epithelzellen, die meist dicht bis zum Verschwinden der Zellgrenzen zusammengelagert sind, mit pyknotischem Kern, ausgefüllt mit Kolloid, das rosarot gefärbt ist, Randvakuolen und hie und da eine zentralgelegene Vakuole enthält. Die großen Bläschen wiederholen fast völlig das Bild einer gewöhnlichen Kolloidstruma, dagegen bieten die kleinen Bläschen stärkere Veränderungen dar. Wenigstens finden sich die Desquamationen recht reichlich. Die Epithelien sind etwas höher wie breit, an einigen wenigen doppelt so hoch, also schön zylindrisch. In vielen Bläschen sitzen sie noch auf dem bindegewebigen Stroma auf. Das Protoplasma ist lumenwärts etwas heller, in der Regel etwas zackig, wie wenn es in Auflösung begriffen wäre. Die Kerne sind nicht selten pyknotisch. Die desquamierten Zellen haben ebenfalls sehr stark pyknotische Kerne, während ihr Protoplasma sehr dicht gebaut, stark gefärbt erscheint, teils auch auffallend hell, an der Peripherie zerfetzt, und nicht selten finden sich solche ganz unregelmäßige fetzige Protoplasmamassen locker im Lumen liegend. Als Zeichen völliger Nekrose sind die eosinroten Protoplasmaklumpen von Form und Größe der Zellen, aber ohne Kerne, anzusehen. Ferner finden sich in einer roten Protoplasmamasse zwei, selten auch mehr Kerne von stark pyknotischem

Charakter. Kolloid findet sich in den kleinsten Bläschen nicht, in solchen von 50, 60—100 μ füllt es nicht selten ohne jede Vakuole das Lumen vollständig aus, ist ferner gegen das Protoplasma des Epithels absolut nicht abgegrenzt, so daß die bläschenförmigen, runden, nur selten pyknotischen wandständigen Kerne in das homogene Kolloid zu liegen kommen.

Neben den eben beschriebenen Knoten befindet sich noch ein zweiter kleiner von 4 mm Durchmesser, scharf begrenzt, durch eine 1—2 mm breite Zone von Bindegewebe umgeben, mit vielen weiten Gefäßen und einigen kleinen Lymphocytenherden. Der Knoten fällt sofort durch seine braune Farbe auf. Er besteht aus zahlreichen kleinen Bläschen zwischen 60 und 90 μ fast gänzlich ohne Kolloid. Nur hie und da sind kleine hämalaunblaue Schollen. In seiner Mitte finden sich zwei Kanäle mit sehr blassem Hyalin, das sehr zahlreiche gleiche Vakuolen enthält. Die auskleidenden Zellagen sind sehr dünn, haben das Aussehen von Endothel, eine besondere bindegewebige Wand fehlt; da sie von stark eingebuchteten Konturen begrenzt sind, möchte ich sie für Lymphgefäße halten Die Epithelien sitzen in einem Teil der Bläschen noch dem Stroma auf, sind zylindrisch 8—10 μ lang. Ihr Protoplasma ist bald dunkel, bald hell, zum Teil wasserklar, stellenweise vakuolisiert. Die Kerne sind größtenteils bläschenförmig im kleinern Teile pyknotisch, von 4—6 μ Durchmesser. In den meisten Bläschen sind die Epithelien partiell, in einer Minderzahl vollständig losgelöst. Ihre Kerne sind meistens geschrumpft, dunkel und zackig, seltener bläschenförmig, rund oder mit größeren oder kleineren Einbuchtungen versehen. Das Protoplasma ist entweder gut gefärbt und regelmäßig begrenzt, oder es ist hell, unregelmäßig, zackig und diffus begrenzt und hie und da finden sich kleinere Fetzen desselben ohne Kerne; ferner sieht man größere Klumpen von Protoplasma mit ungefähr 8—10 pyknotischen Kernen und ganz vereinzelt freie pyknotische Kerne. Es steht also die Veränderung dieses Knotens im Gegensatz zum Knoten mit dem großen kolloidhaltigen Bläschen; der letztere unterscheidet sich von dem gewöhnlichen kolloidhaltigen Strumaknoten absolut nicht, in vorliegenden Knoten aber dürfen wir die Desquamation der Epithelien, das Zusammenballen derselben zu größeren Klumpen, sowie die pyknotischen Kerne als ungewöhnlich bezeichnen. Die Schnitte der l i n k e n H ä l f t e zeigen einen deutlichen lappigen Bau. Von den einzelnen Läppchen, durch schmales Stroma voneinander getrennt, erreichen die länglichen einen Durchmesser bis zu 3 mm in der Länge und 1 mm in der Breite. Sie bestehen zum größten Teil aus breiten mit Kolloid gefüllten Bläschen, zwischen welche kleine leere Bläschen mit einem Durchmeser von 30 μ zu liegen kommen. Auch ganze Läppchen, 1mm im Durchmesser nicht übersteigend, mit kleinen, nicht erweiterten leeren Bläschen finden sich vor, letztere vorzugsweise an der Peripherie. Die Veränderung der Epithelien und des Kolloids sind hier die gleichen wie in der andern Hälfte, d. h. die Läppchen mit erweiterten Bläschen zeigen den Charakter der gewöhnlichen Kolloidstruma, während die kleinen Bläschen ebenfalls die Veränderungen an Kern und Protoplasma zeigen wie die kleinen Bläschen der zuerst beschriebenen Schnitte. Ferner sind auch stellenweise, besonders um die Gefäße, zerstreute Lymphocytenhaufen im Stroma.

Die Gefäße enthalten neben roten Blutkörperchen zahlreiche Leuko- und Lymphocyten.

8. Stämpfli, Karl, 9 Monate. Gestorben 8 Tage nach der Verbrennung am 11. Januar 1907, 1½ Uhr vormittags. Sektion am 11. Januar 3 Uhr nachmittags.

Verbrennung der halben Körperoberfläche d. h. des größten Teiles des Rückens, der Nates, Oberschenkel, der rechten Hand, ein großer Teil von Epidermis entblößt und stark gerötet; innere Organe anämisch.

Thyreoidea 7 g. Die Läppchen sind klein, ½ bis ¼ mm, manchmal auch über 1 mm in der Länge messend; die Septen zwischen ihnen sind größtenteils schmal, nur da, wo Arterien und Venen in den Septen sich finden, erreichen sie eine größere Breite bis ½ mm. In den Läppchen finden sich eine größere Anzahl kolloidhaltiger Bläschen, die einen Durchmesser von 30—50 μ erreichen, rundlich oval sind, die größeren auch etwas unregelmäßig gestaltet, mit Ein- und Vorbuchtungen. Diese bei Leitz III sichtbaren Bläschen enthalten Kolloid; die der Kapsel der Thyreoidea nähergelegenen zeigen keine vollständige Ausfüllung mit Kolloid, sondern das letztere hat sich nach der Mitte der Thyreoidea zurückgezogen, bildet hier einen Halbmond mehr oder weniger breit, oder ist auch nach der Kapsel hin unregelmäßig begrenzt. Es ist homogen, enthält keine Vakuolen, seine Färbung ist nicht gleichmäßig, die Eosinfarbe wiegt vor, blaßt aber gegen die Konkavität des Halbmondes ganz allmählich ab. Fast in allen Bläschen findet man aber an der Konvexität des Halbmondes einen deutlichen blaßblauen Streifen, der dann und wann gegen den eosinroten Teil sich scharf absetzt. Neben diesen größeren Bläschen finden sich noch zahlreiche kleine, welche auch zum Teil blasses Kolloid enthalten und ferner kleinste Gruppen und Stränge von Epithelzellen, in welchen hie und da die Andeutung eines Lumens zu erkennen ist. Das Epithel läßt die Zellgrenzen nur an wenigen Stellen erkennen, es ist kubisch oder auch in geringem Grade zylindrisch. Die Kerne sind rund, an dünneren Stellen des Epithels auch etwas platt, deutlich bläschenförmig, meistens hell, zum Teil auch dunkel und fast gleichmäßig blau gefärbt, aber auch noch von schön runder Form, die hellen in der Regel auch etwas größer als die dunkeln; ferner finden sich im Lumen mäßig zahlreicher größerer Bläschen desquamierte Epithelzellen, zum Teil noch mit runden hellen Kernen, die sogar größer sein können wie die normalen, zum Teil aber mit kleinen dunklen Kernen von etwas eckigen, leicht zackigen Formen. Manche dieser letzteren liegen oft frei im Kolloid, ohne vom Protoplasma umgeben zu sein. Hier und da sind drei oder vier zu einem unregelmäßig gestalteten Klumpen vereinigt.

Das Stroma ist überall deutlich fibrillär; in den Blutgefäßen ist sehr häufig eine Masse von roten Blutkörperchen, die etwas blaß gefärbt sind; Hyalin läßt sich aber in denselben nicht erkennen, auch sind mit Hyalin angefüllte Lymphgefäße nicht vorhanden; dagegen sind Gefäßlumina wegen der einspringenden Konturen und der endothelialen Wand vielleicht als Lymphgefäße zu beanspruchen, aber Hyalin findet sich auch hier nicht.

9. Duppentaler, Anna, 30 jährig. Gestorben 12 Stunden nach der Verbrennung am 7. Mai 1907, 9 Uhr vormittags. Sektion 8. Mai 9 Uhr vormittags.

Ausgedehnte Verbrennung an Gesicht, oberem Teil der Brust, Armen und über dem rechten Schulterblatt, am rechten Unterschenkel. Innere Organe ohne Besonderheiten.

Thyreoidea 46 g schwer. Die Läppchen haben durchschnittlich einen Durchmesser von ½—2½ mm. Die Septen zwischen ihnen sind schmal. In den Läppchen finden sich eine größere Anzahl kolloidhaltiger Bläschen, die einen Durchmesser von 40—60 μ haben, von rundlicher oder auch ovaler Form sind, die größeren unregelmäßig mit Ein- und Vorbuchtungen. Das Kolloid ist größtenteils eosinrot. Peripherwärts füllt es die Bläschen nicht vollständig aus; es hat sich halbmondförmig nach der Mitte zurückgezogen. Stellenweise ist der mehr oder weniger große Halbmond auch vakuolisiert. Die Färbung ist mehr gleichmäßig, die Eosinfarbe wiegt vor, blaßt aber gegen die Konkavität des Halbmondes ganz allmählich ab. Vereinzelt ist auch hämalaunblaues Kolloid zu sehen. Ferner sind auch Gruppen kleinster Bläschen vorhanden, die nicht mit Kolloid angefüllt sind.

Das Epithel der Bläschen ist meistens kubisch, vereinzelt auch zylindrisch. Zellgrenzen sind äußerst selten. Die runden Kerne sind deutlich bläschenförmig, zum Teil gleichmäßig blau gefärbt und von schön runder Form; ferner finden sich im Lumen mäßig zahlreich größere Bläschen mit desquamierten Epithelien, zum Teil mit runden, hellen, bläschenförmigen Kernen, teilweise etwas gequollen, oder mit anderen kleinen, dunklen, etwas zackigen, also pyknostischen Kernen. Manche dieser letzteren liegen oft frei im Kolloid, ohne von Protoplasma umgeben zu sein. Das Protoplasma, gewöhnlich rosafarben, ist zum Teil um die pyknotischen Kerne geschrumpft und dunkler gefärbt.

Die Blutgefäße sind größtenteils mit eosinrotbraunen roten Blutkörperchen gefüllt, andere wiederum enthalten zahlreiche ausgelaugte rote Blutkörperchen.

Lympho- oder Leukocyteninfiltration des Stromas liegt hier nicht vor.

Bei der zusammenfassenden Besprechung der Ergebnisse meiner Untersuchungen geh' ich von denjenigen Drüsen aus, welche mittlere und höhere Grade von Veränderungen zeigen. Wir finden in denselben schon bei schwacher Vergrößerung sehr wenig kolloidhaltige Bläschen mit einschichtigem Epithel in situ. Die Mehrzahl zeigt Desquamation, und zwar entweder in toto, in Form eines gebogenen oder geknickten Bandes, das frei im Lumen liegt, oder es handelt sich um einzelne kleinere und größere Stücke des Epithels, oder die Zellen haben ihren gegenseitigen Zusammenhang vollständig verloren und liegen locker im Lumen. In diesen Fällen ist aber auch das Epithel in situ schon etwas verändert. Es zeigt sehr häufig leichte Quellung, erkennbar an einer flachen Kuppe, mit welcher die kubische oder mehr zylindrische Zelle in das Lumen vorragt; ferner ist das Protoplasma sehr häufig blaß gefärbt,

was wesentlich auf Vorhandensein sehr zahlreicher, sehr feiner Vakuolen beruht, besonders gegen das Lumen hin, die öfters erst bei Ölimmersion gut zu erkennen sind. Die Kerne sind noch normal, einzelne etwas chromatinreicher; ihre Chromatinfäden und -körner sind von etwas plumper Gestalt und daher etwas dichter gestellt. Die Vakuolen deuten auf eine größere Menge von Flüssigkeit hin, die das Protoplasma aufgenommen hat; es bleibt natürlich völlig unentschieden, ob die Zelle diese lymphatische Flüssigkeit in größerer Menge wie bisher aufnahm, oder ob sie nicht mehr imstande war, die in normaler Menge aufgenommene gehörig zu verarbeiten. Die auffallendste Veränderung ist die Desquamation, die schon bei schwacher Vergrößerung auffällt. Zu der obigen kurzen Schilderung ist noch hinzuzufügen, daß die Epithelien in einigen Fällen mit dem Stroma durch Protoplasmabrücken verbunden sind, die in Form von feinen Fäden von ihrer Basis ausgehen und sich auf dem Stroma mit sich verbreiternder Fußplatte inserieren. Hie und da ist sogar der ganze basale kernhaltige Teil der Zelle in die Länge gezogen und an dem Stroma zurückgehalten worden. Man erhält den Eindruck, als ob solche Zellen von den andern sich loslösenden rein mechanisch mitgezogen würden.

Die losgelösten Epithelien zeigen große Variationen. Erstens finden wir solche, welche tinktoriell und in Form und Größe ganz den normalen entsprechen, ferner andere gleichgestaltete, aber mit einem pyknotischen Kern, d.h. der Kern erscheint geschrumpft, unregelmäßig zackig, etwas verkleinert und immer gleichmäßig dunkel gefärbt. Eine große Zahl anderer Zellen ist größer, erreicht Durchmesser von 20 μ, und ihr Protoplasma ist gleichmäßig von sehr feinen Vakuolen durchsetzt. Die Volumenvergrößerung betrifft nicht immer nur das Protoplasma, sondern manchmal auch den Kern, der einen Durchmesser von 15 μ erreichen kann. Es sind die großen Kerne immer bläschenförmig, oft etwas unregelmäßig ausgebuchtet, zuweilen mit starker Wandhyperchromatose, während das Innere fast ganz frei von Chromatin und farblos ist. Nur selten finden sich gerade im Zentrum einige plumpere Chromatinschollen. Neben diesem Kern finden sich (Fall Hodel) noch andere, aber selten , von ungefähr gleicher Größe, aber von sehr unregelmäßig zackiger Form und fast gleichmäßig dunkel gefärbt. Sehr selten sind große Zellen mit zwei oder mehreren größeren

Kernen oder auch mit zahlreicheren kleinen dunklen Kernen. Jene könnten durch Zusammenfließen mehrerer Zellen, diese, d. h. die Kerne durch Zerfall von größeren Kernen entstanden sein. In den besonders stark vakuolisierten Zellen sind sehr häufig Unregelmäßigkeiten des freien Randes zu sehen, welche darauf hinweisen, daß das Protoplasma in Auflösung begriffen ist. Der Rand sieht wie zerfetzt aus, hie und da sind kleinere und größere Stücke von kernlosem Protoplasma nur durch feine Fäden mit den noch kernhaltigen Teilen verbunden, oder man findet pyknotische Kerne, nur von wenigen Fetzen von Protoplasma umgeben, oder auch die Kerne liegen vollständig frei.

Eine Minderzahl von Zellen erleidet eine ganz andere Veränderung. Sie sind verkleinert, wesentlich auf Kosten des Protoplasmas, das nur einen schmalen stark gefärbten Saum um den ebenfalls kleineren pyknotischen Kern bildet. Die äußere Begrenzung ist regelmäßig, es ist kein Zeichen von Auflösung des Protoplasmas vorhanden. Letzteres samt Kern erscheint nur einfach durch Verlust von Serum geschrumpft, gleichsam eingetrocknet. Diese letzteren Zellen fließen hie und da zu größeren Klumpen mit vielen Kernen zusammen. Die Kerne liegen darin äußerst dicht im Zentrum der Zelle, und nicht immer läßt sich der große hier befindliche blaue Klumpen in einzelne Kerne auflösen. Schließlich sind noch vollkommen nekrotische Epithelien zu erwähnen, welche nur in geringer Zahl und vereinzelt vorhanden sind, d. h. also, kernlose Schollen von gut gefärbtem Protoplasma, von Größe und Form der Zellen, aber ohne jede Andeutung von Kern.

Das Kolloid ist im großen ganzen äußerst spärlich vorhanden und füllt nur selten das ganze Bläschen aus; meistens liegt es als hämalaunblaue, unregelmäßige Scholle zentral oder etwas exzentrisch im Lumen. Zuweilen zeigt es noch einen Stich ins Rosenrote, welcher namentlich in einem schmalen peripheren Saum angedeutet ist. Es ist schwierig zu sagen, ob das Kolloid hier wirklich vermindert war, denn es handelt sich hier vorzugsweise um kindliche Schilddrüsen, und bei Neugeborenen ist das Kolloid nur äußerst spärlich und nimmt erst in den nächsten Jahren an Menge zu. Ich habe eine größere Zahl von mikroskopischen Präparaten kindlicher Schilddrüsen durchgesehen, welche mir Herr Professor

Langhans zur Verfügung stellte. Sie stammten sowohl von Bern, wie von Kiel und Königsberg, und waren von den Herren Professor Heller und Beneke dem Berner Pathologischen Institut zur Verfügung gestellt worden. Ich kann als Ergebnis meiner vorläufigen Untersuchungen mitteilen, daß in Bern die Schilddrüsenbläschen zum Teil größer und kolloidhaltiger sind, und daß der Kolloidgehalt der Organe im zweiten, dritten und vierten Lebensjahre bedeutend zunimmt, doch finde ich auch in Kieler Schilddrüsen am Ende des ersten Jahres recht große Bläschen, die ganz mit rosa gefärbtem Kolloid angefüllt waren. Die Angelegenheit wird im Berner Pathologischen Institut von anderer Seite genauer untersucht werden. Es scheint mir, daß in Schilddrüsen bei Verbrennung das Kolloid nicht so reichlich ist; es ist daher recht wohl möglich, daß dasselbe verflüssigt und resorbiert wurde.

Die auffallendste Veränderung betrifft die Färbung des Kolloids; denn dasselbe war in den andern Schilddrüsen größtenteils rot gefärbt, nur vereinzelt zeigte eine rote Kugel am Rande einen leicht blauen Saum, während bei den vorliegenden Schilddrüsen die blaue Farbe weitaus vorwiegt. Das Kolloid ist also in mucinöser Umwandlung begriffen.

Das Stroma ist in allen Thyreoideen nicht breiter als in der Norm, in einzelnen Fällen etwas locker gebaut (z. B. besonders deutlich bei Gerber und Wegmüller), in andern ist es mehr von homogenem Aussehen, d. h. die Fibrillen dicht gelegen. Der Zellreichtum des Stromas ist der normale. Nirgends sieht man Lympho- oder Leukocyteninfiltration außer bei Pfander, wo einzelne diffus zerstreute Leukocytenhaufen vorhanden sind, besonders in der nächsten Umgebung der hier vorhandenen Strumaknoten.

Der Blutgehalt ist ein mäßiger. Die Kapillaren sind wenig oder gar nicht gefüllt. Neben unveränderten roten Blutkörperchen sind in zahlreichen größeren Gefäßen ausgelaugte, ferner stellenweise (Niederhäuser) hyaline, eosinblaßrosa gefärbte Massen; auch Lympho- und Leukocyten in geringer Zahl in einzelnen Gefäßen.

Lymphgefäßähnliche Spalten zeigt nur ein kleiner Strumaknoten der 58 jährigen Pfander und zwar gefüllt mit einer homogenen blaßblauen Masse mit sehr zahlreichen kleinen Vakuolen. Sonst habe ich von einer Andeutung von Lymphgefäßen in

normalem Stroma nichts gefunden, selbst nicht in den etwas breiteren Stellen der interlobulären Septen, neben den Arterien und Venen, wo sie für gewöhnlich am leichtesten zu sehen sind.

Bei der Erörterung der Frage, wie die Veränderungen zu deuten sind, haben wir zuerst die Möglichkeit zu berücksichtigen, ob nicht manche derselben als kadaveröse Erscheinungen zu betrachten seien. Es kommt in erster Linie die Desquamation in Betracht. Diese Frage ist schon von mehreren Seiten besprochen worden, zuletzt in ausführlicher Weise von de Quervain. Nach demselben ist Desquamation vorzugsweise bei dünnflüssigem Kolloid zu erwarten. Bei dickflüssigem dagegen sah er nur, auch bei längerem Einwirken von Wasser, keine oder nur eine unbedeutende Ablösung der Epithelzellen. Ich selbst finde in Schilddrüsen, die nicht frisch eingelegt wurden, nicht selten die Kerne vorzugsweise pyknotisch und hie und da auch mangelhafte Kernfärbung in Epithel wie in Stroma; und ferner auch manchmal ausgedehnte Loslösung der Epithelzellen, die entweder in Bändern oder auch vereinzelt im Lumen liegen. Für manche meiner Fälle glaube ich solche kadaveröse Einflüsse ausschalten zu können, und namentlich muß ich dies mit aller Entschiedenheit tun für den Fall Wegmüller, bei welchem die Thyreoidea zwei Stunden postmortem aus der Leiche herausgenommen wurde. Ebenso möchte ich diesen Einwand zurückweisen für Gerber und Hodel, bei welchen die Sektion nur wenige Stunden nach dem Tode gemacht wurde. In den andern vier Fällen, bei welchen die Sektionen erst am zweiten Tage gemacht wurden (Zumstein, Pfander, Niederhäuser, Andrée), sind die Veränderungen nunmehr so identisch mit denen in den vorgenannten, daß hier die Idee der kadaverösen Veränderung nicht große Wahrscheinlichkeit besitzt. Auch die Wandhyperchromatose, die Verklumpung des Chromatins, das Austreten desselben aus dem Kern, sowie die nur an vereinzelten Zellen auftretende Nekrose, d. h. Kernlosigkeit, sind als vitale Erscheinungen zu betrachten. Nur für die Desquamation und namentlich die völlige Isolierung der Zellen bliebe also bei einigen meiner Präparate, wie Andrée, Niederhäuser, Zumstein, der Verdacht bestehen, daß die Loslösung erst post mortem erfolgt wäre. Aber der Umstand, daß gerade die desquamierten Zellen noch weitere Veränderung zeigen, wie Quellung von Proto-

plasma und Kern, Verklumpung der Kerne, Schrumpfung von Kern und Zelle, sowie Nekrose, macht es auch hier doch sicher, daß die Desquamation vitaler Natur sei, d. h. einige Zeit vor dem Tode erfolgt war.

Ich kann also als Endergebnis hinstellen, daß in der Schilddrüse wirklich in Folge von Verbrennung die eben genannten anatomischen Veränderungen auftreten. Dazu kommt noch eine Veränderung des Kolloids, namentlich die chemische Umwandlung desselben, es zeigt den Charakter des Mucins, während die sonst so häufigen Vakuolen, sowohl die Randvakuolen wie die im Kolloid gelegenen, vollständig fehlen. Dagegen ist in manchen Fällen das Kolloid nicht völlig homogen, sondern klumpig, die Klumpen intensiv gefärbt. Wir dürfen also annehmen, daß das Kolloid im Begriff steht, in Mucin sich umzuwandeln, sich auch völlig aufzulösen und resorbiert zu werden.

Ferner wäre zu erwägen, ob eine Neubildung von Epithel vorkommt. In vielen Bläschen mit völliger Desquamation liegen die isolierten Epithelien in so großer Zahl und so dicht nebeneinander, daß ihre Zahl vermehrt erscheint. Indessen habe ich Mitosen selbst nicht gesehen und die Annahme, daß die isolierten Zellen und die vom gefäßhaltigen, ernährenden Stroma entfernten Zellen, noch imstande wären, sich zu ernähren, zu wachsen und sich zu teilen, ist wohl kaum statthaft.

Weiter ergibt sich die Frage: hängt die Intensität der Veränderung ab von der Lebensdauer nach der Verbrennung? Meine Fälle sind in dieser Richtung voll von Widersprüchen, denn gerade in denjenigen Fällen, in welchen die Veränderungen am stärksten sind, war die Lebensdauer nur kurz. Bei Zumstein (Tod 12 Stunden nach der Verbrennung) sind die Veränderungen auch noch recht ausgesprochen, ebenso bei den kleinen Bläschen von Pfander. Bemerkenswert ist, daß bei dem neunmonatigen Stämpfli bei einer Lebensdauer von acht Tagen keine Veränderungen sich fanden, während sie bei dem dreijährigen Gerber mit einer Lebensdauer von 12 Tagen noch recht ausgesprochen waren. Besonders hervorzuheben sind Duppenthaler, 30jährig, wo 12 Stunden nach der Verbrennung keine Veränderungen sich fanden, und Pfander, 58jährig (Tod 6 Stunden nach der Verbrennung) mit Desquamation Vakuolisierung des Protoplasmas in dem nicht vergrößerten Teil

der Schilddrüse, während im kleinen Strumaknoten mit leeren Bläschen Desquamation völlig fehlte. Diese Widersprüche zu erklären ist zurzeit unmöglich. Allgemein gültige Schlüsse sind also bei der geringen Zahl der untersuchten Fälle nicht zu machen.

Von gewissem Einfluß scheint das Alter zu sein. In fünf Fällen, die hinsichtlich der Stärke der Veränderungen an der Spitze stehen, handelt es sich um Kinder vom ersten bis achten Lebensjahre. Erheblich geringere Veränderungen finden sich bei dem 16 jährigen Zumstein, der 30 jährigen Duppenthaler und der 58 jährigen Pfander, wobei zu bemerken ist, daß im letzteren Falle die verbrannte Fläche nur auf ein Achtel der Körperoberfläche geschätzt wurde, während sie bei den übrigen auf ein Drittel und mehr angegeben wird.

Kommt nun als Ursache der Verbrennung in Betracht der Blutverlust und die regenerativen Prozesse, die sich an die Blutverluste anschließen, oder handelt es sich um toxische Substanzen, welche sich in den verbrannten Teilen bilden und das Thyreoidealgewebe schädigen oder um direkte Einwirkung der Verbrennungstemperatur auf die Oberfläche der Thyreoidea? Ob gerade die Haut über der Thyreoidea betroffen war, läßt sich aus den kurzen Notizen der Protokolle nicht erkennen. Jedenfalls fiel an Querschnitten der Thyreoidea in der Intensität der Veränderungen ein Unterschied der vordern und hintern Fläche des Organs nicht auf.

Ob die Veränderungen mit dem Blutverlust zusammenhängen, läßt sich einigermaßen beurteilen nach den Ergebnissen von Wanner, welcher den Einfluß ein- und mehrmaliger Blutentziehungen auf das histologische Bild der Thyreoidea untersuchte. Wanner fand beim Kaninchen Veränderungen, die er auf Steigerung der Funktion bezogen hat, und die also wahrscheinlich mit der gesteigerten Bildung der Blutkörperchen zusammenhängen; nämlich: Abplattung der Hauptzellen, Vermehrung der schmelzenden d. h. in Kolloid sich umwandelnden Epithelien, eine große Zahl von Kolloidtropfen in vielen Hauptzellen, Vergrößerung und pralle Füllung der Drüsenbläschen mit Kolloid, Desquamation, Kerndegenerationen, Nekrosen beobachtete er nicht. Wir können also sagen, daß die nach Verbrennung auftretenden Veränderungen nicht durch Steigerung der Funktion bedingt sind; dagegen sind ähnliche Prozesse, wie ich sie beschrieb, bei der sogenannten nicht

eitrigen Thyreoiditis von verschiedenen Forschern beobachtet worden. Namentlich haben Roget und Garnier im Gefolge akuter Infektionskrankheiten, wie Scharlach, Masern, Variola, Diphtherie, Enteritis, Meningitis cerebrospinalis usw. Desquamation der Zellen gefunden, die bald einzeln, bald zu mehreren zusammenhängend ins Kolloid hinein verlagert waren, oder sie sind in der Mitte der Bläschen zu einer körnigen Masse verschmolzen. Bei schweren Fällen fehlt das Kolloid vollständig. Doch scheinen die Veränderungen nicht im Zusammenhang zu stehen mit der Krankheitsperiode, in welcher der Tod erfolgte. Dann hat besonders die Quervain ebenfalls Desquamationen bei verschiedenen Krankheiten, teils akuter, teils chronischer Art, beobachtet und hat ferner auch durch Injektion von Staphylococcus aureus und Streptokokkus in die Thyreoidea superior von Hunden in manchen Fällen ähnliche Veränderungen erzeugt.

Die von mir erhaltenen Veränderungen gehen sogar noch über diese hinaus, insofern ich mit Sicherheit Nekrosen der desquamierten Zellen feststellen konnte. Freilich bleibt es zweifelhaft, ob dies die Einwirkung eines toxischen Agens war oder nur die Folge der ungenügenden Ernährung der losgelösten Zellen. Wenn in meinen Fällen toxische Einflüsse in Betracht kommen, so waren dieselben wahrscheinlich auf Resorption giftiger Substanzen aus den verbrannten Bezirken und nicht auf bakterielle Toxine begleitender Entzündungen anderer Organe zurückzuführen, denn in dieser letzteren Beziehung, was Erkrankung anderer Organe anbelangt, waren die Sektionsergebnisse in vorliegenden Fällen immer negativ.

Auf eine Schwierigkeit will ich noch hinweisen. Wir leben hier in einer intensiv mit Kropf belasteten Gegend, und nach dieser Richtung hin ist es nicht unwichtig, daß die zwei Strumaknoten bei der 58 jährigen Pfander ein verschiedenes Verhalten darboten. Der Kolloidknoten ist resistent gegenüber der Verbrennung gewesen, während der Knoten mit kleinen leeren Bläschen reichlich Desquamation mit starker Zerfetzung des Protoplasmas darbot. De Quervain findet bei beginnender diffuser Kolloidstruma Desquamation. Wanner fand nur bei den Kaninchen starke Veränderungen, die auf vermehrte Funktionen hinwiesen, bei den Hunden dagegen, die der Einwirkung des Kropfgiftes

empfänglicher sind, nur viel geringere. Dies deutet darauf hin, daß durch das Kropfgift die Empfindlichkeit der Schilddrüse abgeschwächt wird, und es würde danach die Frage nach Veränderungen unseres Organes infolge von Verbrennung nur in kropffreien Gegenden mit Sicherheit zu lösen sein.

Literatur.

de Quervain, F., Die akute, nicht eitrige Thyreoiditis und die Beteiligung der Schilddrüse an akuten Intoxikationen und Infektionen überhaupt. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. II. Suppl. 1904.

Wanner, Paul August, Einfluß der akuten Anämie auf das histologische Bild der Schilddrüse. Dieses Arch. 158, 1899.

IV.

Beitrag zur Kenntnis intrathyreoideal gelegener Zellhaufen der Parathyreoidea.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern.)

Von

Dr. med. Louis Michaud,

ehem. Assistenten am Pathol. Institut in Bern.

(Hierzu Taf. III.)

Anläßlich meiner Untersuchungen über die Histogenese der Struma nodosa[1]) fielen mir innerhalb des normalen Gewebes jugendlicher Schilddrüsen gelegene epitheliale Bildungen auf, welche nicht als Vorstufen der Struma nodosa angesprochen werden konnten. Ebensowenig stellten sie die Wölflerschen Zellhaufen dar, aus denen sich angeblich Adenome entwickeln sollen und auf die ich damals fahndete. Denn sie treten nicht, wie die von Wölfler beschriebenen Bildungen, durch stärkere Färbung hervor, sind nicht sphärozellulär und zeigen keine Ähnlichkeit mit Lymphgewebe.

Hingegen stimmten sie zum Teil überein mit dem für Parathyreoidea typischen Gewebe. Seit Schapers, Müllers[2])

[1]) Dieses Archiv. 1906. Bd. 186.

[2]) L. R. Müller, Beiträge zur Histologie der normalen und erkrankten Schilddrüse. Zieglers Beiträge, Bd. 19, 1896.

und Petersens[1]) Beobachtungen ist bekannt, daß innerhalb der Schilddrüse des Menschen Parathyreoideagewebe vorkommt. Isolierte Zellhaufen aber, wie ich sie im folgenden schildern werde, sind zuerst vor kurzem von Getzowa[2]) beschrieben worden. Während Kohn und Benjamins[3]) ein inneres Epithelkörperchen beim Menschen nicht gesehen hatten, fanden Tourneux und Verdun sie bei menschlichen Embryonen, Schreiber in seltenen Fällen beim Erwachsenen, Müller[4]) bei Kindern und Erwachsenen (die Häufigkeit wird nicht angegeben), Petersen[1]) einmal in einer normalen Schilddrüse. Getzowa[2]) fand die versprengten Zellhaufen der Parathyreoidea in Schilddrüsen von Kretinen und Idioten und dreimal in nicht atrophischen Schilddrüsen. Meine Befunde erhob ich an Serien von sechs Schilddrüsen jugendlicher Individuen, die außer kleinen beginnenden Adenomknötchen nichts Pathologisches aufwiesen.

Die entwicklungsgeschichtliche Seite der Frage kann ich hier nicht berühren und verweise hierfür auf die Arbeit von Getzowa. Da ich mein Material zu anderen Untersuchungen gesammelt hatte, so hatte ich das Verhalten der äußeren Epithelkörperchen nicht beachtet, und ich kann daher nicht Schlüsse ziehen, ob die gefundenen Zellhaufen einem fehlenden äußeren Epithelkörperchen aus der vierten Kiementasche entsprechen oder ob sie, wie Getzowa es vermutet, aus einer fünften Kiementasche abzuleiten sind. Hier will ich nur kurz bemerken, daß ich Thymusgewebe intrathyreoideal in deren Umgebung niemals gefunden habe. Reste des postbranchialen Körpers, die Getzowa nur in atrophischen Kretinen- und Idiotenschilddrüsen fand, sah ich nicht.

Die Zellhaufen hatten, in ihrer Gesamtheit betrachtet, eine verschiedene Größe, theils wohl der Größe eines Epithelkörperchens entsprechend, teils waren sie jedoch auch kleiner.

[1]) Petersen, Anatomische Studien über die Glandulae parathyreoideae des Menschen. Dieses Archiv, Bd. 174, 1904.

[2]) S. Getzowa, Über die Glandula parathyreoidea, intrathyreoideale Zellhaufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers, Dieses Archiv Bd. 188, 1907.

[3]) Benjamins, Über die Glandula parathyreoidea, Zieglers Beiträge Bd. 31, 1902.

[4]) A. a. O.

Die bei Sektionen gewonnenen Schilddrüsen von Individuen zwischen 9 und 35 Jahren wurden in Formol fixiert. Hauptsächlich die unteren Teile wurden untersucht. Die Blöcke wurden mit Hämalaun in toto gefärbt, in Zelloidin eingebettet und mit Eosin-Origanumöl nachgefärbt.

Schon bei Lupenvergrößerung fallen die Zellherde auf, die sich deutlich vom umgebenden Schilddrüsengewebe abheben. Sie liegen meist im Innern der Lobuli, durch mehr oder weniger Stroma abgegrenzt, jedoch ohne ausgebildete breitere Kapsel. Man kann sie auf verschieden langen Serien verfolgen, oft in 100 Schnitten, oft in 40 oder bloß 20. Dabei variieren Größe und Form sehr, z. B. ist auf den ersten Schnitten einer Serie ein runder, scharf begrenzter Zellhaufen (Fig. 1, Taf. III) mit Durchmesser von etwa 120 : 70 μ. Nach einigen Schnitten treten weitere ähnliche auf, die größer werden, längliche, strangförmige Gestalt annehmen können und in größerer Anzahl parallel liegen oder, wie in Fig. 2. Taf. III, radiär ausstrahlen. Die längeren Haufen sind öfters durch feinste, nur mit starker Vergrößerung sichtbare Septen in Unterabteilungen eingeteilt.

In diesen Septen sieht man oft nur schmale, lange, dunkle Kerne, oft auch einige Bindegewebsfibrillen. Nehmen letztere zu, so werden die Haufen durch dieselben ganz voneinander getrennt (Fig. 5, Taf. III).

Diese Zellhaufen und Zellstränge sind meist solid. Ihre Zellen sind polyedrisch, von etwa 11 μ Durchmesser. Deren Grenzen sind oft deutlich als eosinrote Linien sichtbar (Fig. 3, Taf. III). Die Kerne sind oval, meist 7,5 : 4,6 μ im Durchmesser, in der Mitte der Zelle gelegen. Sie sind bläschenförmig, mit Immersion erkennt man nur wenige feine Chromatinkörner, hier und da einen Nukleolus; ein Gerüstwerk ist nirgends sehr deutlich. Das Protoplasma bildet um den Kern einen deutlichen, hellen Hof, der mit Eosin kaum gefärbt ist, während in der Peripherie in der Nähe der Zellgrenzen eine etwas intensivere Eosinfärbung sich findet (entsprechen den rosaroten Zellen der Getzowaschen Nomenklatur). In zahlreichen Zellhaufen stehen die Kerne dichter, so daß diese Merkmale undeutlich werden. Die Kerne sind kleiner, rund oder länglich und dunkler tingiert. Die Zellgrenzen sind nicht mehr deutlich sichtbar (Fig. 8 Ac, Taf. III). (Entsprechen den syncytiumähnlichen Zellen der Getzowaschen Nomenklatur.)

In einigen Zellnestern stehen an der Peripherie die Kerne radiär, einen palisadenähnlichen Saum bildend, während im Innern keine bestimmte Anordnung vorherrscht.

Außer soliden Zellhaufen, finden sich solche mit einem Lumen von sehr wechselnder Gestalt. Eine nicht häufige, jedoch charakteristische Form ist folgende:

In einem runden Zellhaufen (Fig. 3, Taf. III) von 130 μ Durchmesser ist ein zentrales Lumen von runder Form und 45 μ Größe. Dieses ist sehr scharf konturiert. Die daranstoßenden Zellen sind höher, als die

polyedrischen Zellen im Innern des Haufens (15 μ hoch), sind vier- und mehreckig, besitzen zum Teil rechte Winkel. Die Zellgrenzen sind sehr scharf sichtbar. Da, wo sie an das Lumen stoßen, befinden sich deutliche kleine Pünktchen. In der innersten, höheren Zellschicht ist der Kern basal gelegen. Im Lumen findet sich rosa gefärbter, körniger Inhalt mit Zellüberresten.

Die Lumina solcher Zellhaufen können oft sehr klein sein, oft bloß 7—15 μ im Durchmesser.

In Fig. 4, Taf. III ist am einen Ende eines Zellstrangs ein ähnliches Lumen gelegen, ebenfalls mit hohen Zellen mit deutlichen Grenzen, während die peripherischen, distalen Zellen abgeplattet sind. Im Lumen findet sich bläulicher homogener Inhalt.

Ein anderes Verhalten zeigt Fig. 5, Taf. III. Hier ist in einem 155 μ großen rundlichen Zellhaufen während mehrerer Schnitte ein rundliches Lumen von 15—22 μ Durchmesser. Dieses ist, zum Unterschied gegenüber der letzten Figur, ausgekleidet von niedrigen Zellen mit abgeplatteten, breiten Kernen. Peripherisch an diese schließen sich die gewöhnlichen polyedrischen Zellen mit den ovalen, radiär gestellten, bläschenförmigen Kernen. Beide Zellagen sind deutlich zu unterscheiden. Im Lumen befindet sich feinkörniger, rosagefärbter Inhalt.

Auch bei diesen Bildungen gibt es Spezialfälle, wo das Lumen, wie bei Fig. 4, Taf. III, sich am einen Ende des Stranges befindet.

In zahlreichen Zellhaufen kann man einen Auflockerungsprozeß verfolgen:

Die Kerne stehen erst weiter auseinander; dies steigert sich bis die Zellen getrennt sind; Zwischenräume bilden sich aus, die immer mehr zunehmen. Schließlich liegen die Zellen isoliert in einem Hohlgebilde, wie in Fig. 6, Taf. III, die das Endstadium eines solchen Prozesses darstellt [1]).

Andererseits können die Zellen an Größe erheblich zunehmen (Fig. 7, Taf. III), etwa den gleichen Raum wie 6—8 benachbarte Zellen einnehmen. Der Kern liegt teils zentral, teils exzentrisch, ist klein, rund oder oval, heller wie die umgebenden gefärbt, oft aber ist er sehr stark vergrößert (bis 12—14 μ). Das Protoplasma ist stark reduziert und der Zelleib oft zum größten Teil von verschieden großen Vakuolen eingenommen, zwischen denen das Protoplasma als hellrosa gefärbte Masse liegt. Solche Zellen finden sich einzeln oder in kleineren Gruppen, teils im Zen-

[1]) Zellhaufen mit einem solchen Auflockerungsprozeß zeigen eine gewisse Ähnlichkeit mit den von Getzowa beschriebenen und in Fig. 26, Taf. V ihrer Arbeit abgebildeten Zellhaufen des postbranchialen Körpers. Jedoch schützt hier die topographische Lage, die Form und Struktur der Zellen, vor allem das Fehlen von Flimmerzellen und das Vorhandensein von Grenzlinien, vor einer Verwechslung mit letzterem Gebilde.

trum der Zellhaufen, teils am Rande derselben. Diese Zellumwandlung betrifft oft nur den kleineren Teil eines Zellhaufens, wie z. B. Fig. 8a, Taf. III, in anderen Fällen wird jedoch fast der ganze Haufen bis auf einen kleinen Rest, wie in Fig. 8B, Taf. III, davon befallen. Die Kerne mit dem übrigbleibenden Protoplasma können sich dann an der Peripherie anordnen, während das Zentrum kernlos oder kernarm bleibt, so daß man bei schwacher Vergrößerung das Vorhandensein eines Bläschens vermuten könnte. Doch findet man bei Ölimmersion keine scharfe Abgrenzung der Zellen nach innen zu, wie bei Bläschen (Fig. 8B, Taf. III).

Auf Zunahme dieser beiden geschilderten Prozesse, die zentrale Auflockerung und die Vakuolisierung der Zellen, sind diejenigen Bilder zurückzuführen, in denen die Zellhaufen zentral oder exzentrisch gelegene Hohlräume von 70—120—150 μ Größe und sogar förmliche Zysten von 360 : 240 μ aufweisen. Sie besitzen eine runde oder ovale Form. Ihre Wand ist verschieden breit, besteht stellenweise aus mehreren Zellagen, an anderen Stellen ist sie bis auf eine einzige reduziert. Daher ist denn auch der das Lumen begrenzende innere Zellrand unscharf und wegen der vorspringenden polyedrischen Zelleiber unregelmäßig. Es sind auch Hohlräume vorhanden, deren Wand überall aus einem bloß einschichtigen, niedrigen Epithel besteht. Die Kerne liegen dann oft weiter auseinander.

In solchen Lumina befinden sich teils einzelne desquamierte Zellen in wechelnder Zahl, teils eine kaum gefärbte, homogene Masse, in der oft kleine, unregelmäßige, feinkörnige, hellrosa gefärbte Schollen vorhanden sind.

Fig. 9, Taf. III stellt einen Schnitt dar aus einem Zystensystem, das in einer Serie von 13 Schnitten verfolgt werden kann. Neben den typischen Zellhaufen, zum Teil mit kleinen Lumina, befinden sich die Hohlräume mit scharf begrenztem Innenrand und einer Wand von 10—25 μ Breite, aus 3—4 Lagen abgeplatteter Zellen bestehend. Im Verlauf der Serie werden die Septen zwischen den Hohlräumen dünner und letztere konfluieren zu einer einzigen großen Zyste von 360 : 240 μ Durchmesser.

Diese Bilder stimmen also vollständig mit einem Teil derjenigen von G e t z o w a überein und wären demnach als versprengte Teile des Epithelkörperchens zu deuten. Dafür spricht die Form, Größe und Anordnung der Zellhaufen und -stränge, die darin große Variabilität aufweisen (Fig. 1 und 2, Taf. III). Ferner spricht dafür die feinere Struktur der Zellen. G e t z o w a beschreibt vier Epithelzellarten in der Parathyreoidea, nämlich die wasserhellen, die rosaroten, die W e l s h schen (oxyphilen) und die syncytiumähnlichen Zellen. In unseren Bildern waren die Zellhaufen meist aufgebaut von Zellen, die den rosaroten der G e t z o w a schen Nomenklatur entsprechen: sie besitzen eine polyedrische Gestalt,

einen zentralgelegenen bläschenförmigen Kern, einen hellen Hof um letzteren, wenig gekörntes Protoplasma und deutliche eosinrote Zellgrenzen. (Fig. 3, 4, Taf. III.) Öfters waren Zellen vertreten, die den syncytiumähnlichen Zellen nach Getzowa entsprechen: Zellen dichter angeordnet, kleiner, Kerne kleiner und dunkler, Zellgrenzen kaum erkennbar. (Fig. 5, 6, 8, Taf. III.)

Die Welshschen Zellen haben wir stets vermißt. Ebenfalls die wasserhellen Zellen. Auch in einem Bläschen (Fig. 8A b, Taf. III) am Rande eines Zellstrangs, in welchem die Zellen kubisch, die Kerne hell, bläschenförmig, zentral gelagert, das Protoplasma farblos, ohne jede Körnelung, die Zellgrenzen deutlich waren, war keine Übereinstimmung mit den wasserhellen Zellen, von denen Kürsteiner[1]) eine genaue Beschreibung bei Embryonen und Neugeborenen gegeben hat, auf die ich hier verweise.

Außerdem haben wir die für Parathyreoidea typische runde Lumenform mit den zylindrischen, viereckigen Epithelzellen als deren Begrenzung gesehen. (Fig. 3, 4, Taf. III.)

Ferner fehlte auch nicht die Zystenbildung, die auf einen Auflockerungsprozeß (Fig. 6, Taf. III) und eine Vakuolisierung der Epithelzellen (Fig. 7, 8, Taf. III) zurückzuführen ist. Auch Benjamins[2]) beschrieb an den Epithelzellen regressive Erscheinungen (hydropische Degeneration). Die Vakuolen entsprechen wohl den von Erdheim[3]) in den Epithelzellen nachgewiesenen Fettkörnern, die bei der Alkohol-Ätherfixation extrahiert wurden. Dies ließ sich nicht entscheiden, da Untersuchung von frischen Präparaten nicht ausführbar ist. Auffallend wäre nur die Unregelmäßigkeit der Verteilung des Fettes. In den Lumina fand sich teils typisches Kolloid, teils eine bröckelige, unrein gefärbte Masse mit abgestoßenen Zellen vermischt, deren Kolloidnatur zweifelhaft sein dürfte.

Intrazellulares und frei, zwischen den Zellen gelegenes Kolloid habe ich nicht gesehen.

[1]) Kürsteiner, Die Epithelkörperchen des Menschen etc. Anatom. Hefte 1898.

[2]) A. a. O.

[3]) Erdheim, J., Zur normalen und pathol. Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. Zieglers Beiträge Bd. 33, 1903.

Die Parathyreoideanatur der beschriebenen Zellhaufen scheint mir nach Obigem sicher.

Anschließend möchte ich noch über Bildungen berichten, die ich nur in einer einzigen Schilddrüse fand, die sich von den eben beschriebenen sowohl, wie auch von dem postbranchialen Körper deutlich unterscheiden.

In einer Serie von etwa 100 Schnitten (Fig. 10 A und B, Taf. III) werden stets an derselben Stelle, ohne Unterbrechung lange, schmale Zellstränge gesehen, so daß sie, nach Rekonstruktion der Serie, Membranen von 1½ mm Höhe darstellen, bei einer Länge von ⅓—1—1½ mm und einer Breite von 20—50 μ. Sie verlaufen an der Peripherie der Schilddrüse, im breiten bindegewebigen Stroma.

Einige Stränge können kürzer und breiter sein, seitliche Höcker besitzen (Fig. 10b, Taf. III); andere teilen sich längs, so daß zwei Stränge parallel verlaufen.

Die schmalsten Stränge bestehen bloß aus zwei Zellreihen, die sich berühren (Fig. 10A und B Taf. III).

Die Zellen sind kleiner als diejenigen der vorhin beschriebenen Zellhaufen, mit Durchmessern von 6—7,5 μ. Die Zellgrenzen sind nicht deutlich. Die Kerne stehen sehr dicht nebeneinander, so daß sie sich oft berühren und bilden eine gerade oder gleichmäßig gewundene palisadenartige Reihe. Der helle Hof um die Kerne wird vermißt.

An breiteren Stellen (Fig. 12, Taf. III) verläuft zwischen den beiden palisadenähnlichen Zellreihen eine Lage von länglichen und sogar spindelförmigen Kernen, deren Achse mit der Achse des Stranges zusammenfällt.

In den breitesten Strängen ist kein Unterschied der Zellanordnung zwischen Rand und Mitte; hier sind sie unregelmäßig, dichtstehend (Fig. 13, Taf. III). Während die schmalen, zweireihigen Stränge scharf konturiert sind (Fig. 10a, 11, Taf. III), zeigen die breiten Bänder einen unregelmäßigen, unscharfen Rand (Fig, 13, Taf. III). Die Umgebung der letzteren ist mit Lymphocyten oft stark durchsetzt, ebenso auch einige der breiten Bänder selbst, während dies bei den schmalen Bändern in viel geringerem Maße der Fall ist.

Nirgends dringen, wie bei den vorigen Zellhaufen, feinste Stromasepten in die Stränge ein, so daß diese auch nicht in Unterabteilungen geteilt sind.

In mehreren Streifen fanden sich rundliche und längliche bläschenförmige Hohlräume (siehe Fig. 11, Taf. III) von etwa 30 μ Durchmesser, In den abgebildeten Hohlräumen ist das Lumen scharf konturiert, und wird begrenzt zum Teil von länglichen, abgeplatteten, dunklen Zellkernen. Diese bilden eine innerste Schicht; peripherisch von derselben besteht die Wand aus 1—2—3 Zelllagen, deren ovale, helle Kerne radiär stehen.

Die innerste Schicht der dunklen abgeplatteten Kerne kann auch fehlen. Das Lumen ist teils leer, teils enthält es grobscholligen oder feinkörnigen, rosa gefärbten Inhalt.

Im Innern der Bänder kommen auch kleine Gruppen von etwa vier Zellen vor, die größer sind als die umgebenden. Der Kern von 9 μ Durchmesser, zentral gelegen, bläschenförmig, fast ohne Chromatinkörner, aber mit deutlichem Nukleolus. Der Zelleib ist farblos, hell, eine Struktur ist auch mit Ölimmersion nicht zu erkennen. Die Zellgrenzen sind ziemlich deutlich als feine Linien sichtbar.

Diese epithelialen Bildungen zeigen also im Vergleich mit den im vorhergehenden Beschriebenen essentielle Unterschiede. Sie besitzen die Form von teils sehr schmalen, teils etwas breiteren Membranen, die, ohne durch eindringende Stromasepten geteilt zu werden, oft während 1½ mm Länge ununterbrochen verfolgt werden können.

Die Anordnung der Zellen ist ebenfalls eine verschiedene. Die Zellen selber sind kleiner, ohne deutliche Zellgrenzen und ohne hellen Hof in der Umgebung des Kerns. Die Kerne sind bläschenförmig, hell, rund und oval.

Einige Lumina waren ähnlich wie in den versprengten Zellhaufen der Parathyreoidea. Spärliche Zellen waren den wasserhellen Zellen entfernt ähnlich.

Wohl mit Sicherheit kann für diese epithelialen Bildungen die Parathyreoideanatur ausgeschlossen werden. Andererseits kann ich aber keine genauere Erklärung dafür geben.

V.

Ein Fall von Stenose des Rectum durch metastatisches Karzinom bei gleichzeitigem metastasierendem Myelom.

(Aus dem Pathologischen Institute zu Bonn.)

Von

Dr. H. Toyosumi,

(Tokyo, Japan).

Am 8. März 1906 kam ein Mann zur Sektion, bei dem in der hiesigen medizinischen Klinik die Diagnose auf ein Rectumkarzinom mit Metastasen gestellt worden war.

Der Fall, welchen mir Herr Professor Ribbert zur Veröffentlichung überlassen hat, ist, wie die Sektion ergab, in doppelter Hinsicht von Interesse. Einmal nämlich zeigte sich, daß die Stenose des Rectum nicht durch ein primäres, sondern durch ein metastatisches Karzinom bedingt war, daß sich also diese Beobachtung den seltenen Fällen von metastatischen strikturierenden Darmkarzinomen anreiht, in denen die Metastasen eher Erscheinungen gemacht hatten, als der primäre Tumor. Ein derartiges metastatisches Rectumkarzinom ist aber bisher nicht beschrieben worden. Zweitens ergab sich, daß die klinisch angenommenen Metastasen keine solchen waren, sondern, daß es sich um einen andersartigen selbständigen malignen Tumor handelte, daß also zwei bösartige Tumoren nebeneinander entstanden, und daß beide Metastasen gemacht hatten.

Ich teile zunächst das Protokoll mit.

Eine stark abgemagerte männliche Leiche mit stark fluktuierendem Abdomen. An der rechten und linken Seite in der Gegend der unteren Rippen sieht man je eine diffuse Hervorragung der Brustwand. Nach dem Einschneiden ergibt sich, daß jederseits in der siebenten Rippe ein Tumor vorhanden ist, der den Knochen ganz zerstört hat. Beim Einschneiden quellen auf der Schnittfläche sehr weiche, blutigrote bis gelblichgrüne Massen hervor. Die zweite Rippe rechts und die sechste links sind auch auf ähnliche Weise zerstört. Ein kindskopfgroßer, weicher Tumor von derselben Beschaffenheit wie die Geschwulst an der Brustwand befindet sich an der rechten Beckenschaufel. Auf der Pleura costalis beiderseits wie auf dem Zwerchfell sieht man flach ausgebreitete, pilzartig sich fortsetzende weiße Prominenzen von derber Schnittfläche. Die Leber und Niere ohne Besonderheit. Das Kolon mit dem Magen durch sehr derbe weiße Stränge verwachsen. Der Magen klein, die Wand überall gleichmäßig stark verdickt (beträgt über 1 cm) fühlt sich sehr derb an, die Muskulatur sulzig ödematös, etwa $\frac{1}{2}$ cm dick, die Schleimhaut überall stark wulstig hervorragend. In der Pylorusgegend sieht man in der Schleimhaut eine seichte, unregelmäßig gestaltete Geschwürnarbe von 3 cm Länge, 1,5 cm Breite, die mit derbem Randwulst versehen ist; sonst findet sich nirgends ein Defekt auf der Schleimhaut. Der Pylorus mäßig verengt, aber gut durchgängig. In dem Duodenum nichts Besonderes. Die Wand des Ileums und des Colon transversum stark sulzig verdickt. Die Schleimhaut des Rectum ganz intakt. Ungefähr 5 cm oberhalb des Anus ist das Rectum durch eine etwa 2 cm dicke, sehr derbe, weißlichgelbe Schicht umgeben, wodurch das Rectum stark zirkulär verengt ist. In der Prostata und dem Pankreas nichts Besonderes Das Abdomen enthält vier Liter freier, gelber, klarer Flüssigkeit. Sektionsdiagnose: Diffuses Karzinom des Magens, Metastase in dem Douglas, Stenose des Rectum. Knochentumor des Beckens, Metastasen in den Rippen (Myelom?).

Aus dem Protokoll geht also hervor, daß kein primäres Rectumkarzinom vorlag, sondern ein primäres Magenkarzinom, das klinisch ohne Erscheinungen geblieben war, daß aber die Stenose des Rectum bedingt war durch ein hartes, schwieliges, narbig schrumpfendes Gewebe an der Außenseite des Rectum, das als die Metastase des Magenkarzinoms angenommen werden durfte.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigt diese Auffassung.

Die mikroskopischen Bilder, welche an Stücken aus verschiedenen Teilen der überall gleichmäßig stark verdickten Magenwand genommen wurden, zeigen fast dasselbe. Die Schleimhaut ist überall ganz intakt, zeigt weder Ulzeration, noch stärkere entzündliche Erscheinungen. Die Drüsenschläuche sind stellenweise um das Doppelte verlängert, meist aber zeigen sie normale Länge, werden durch Bindegewebsneubildung mit geringer Rundzelleninfiltration auseinander gedrängt. Die Kerne der Drüsenepithelien färben sich wie normal. In der Nähe von der Oberfläche der Schleimhaut befinden sich vereinzelte kleine Zystchen, die als Inhalt kolloide Substanz enthalten, mit einschichtigen, abgeplatteten Drüsenepithelien ausgekleidet und als Retentionszysten aufzufassen sind. Nirgends ist eine karzinomatöse Umwandlung der Drüsenelemente nachzuweisen. An der Stelle, wo die Muscularis mucosae als zusammenhängendes Band dicht dem Fundus der Drüsenschläuche anliegt, sieht man mäßige Rundzelleninfiltration. Die Muscularis mucosae ist ganz intakt. Die Submucosa zeigt eine außerordentlich starke Verdickung und besteht aus parallel verlaufenden Bindegewebsschichten, die im ganzen ein Aussehen haben, das an Narbengewebe erinnert. Zahlreiche Gefäße sind zwischen ihnen sichtbar. In den größeren Gefäßstämmen ist die Wand verdickt.

So sieht es zunächst aus, als handelte es sich nur um eine erhebliche Zunahme des submukösen, narbig umgewandelten Bindegewebes, um einen chronischen entzündlichen Prozeß. Aber die genauere Untersuchung ergibt mehr. Man sieht hier und da in den engen Spalten des Bindegewebes reihenförmig angeordnete, gleichmäßig große, protoplasmareiche Zellen, die durchaus wie Epithelzellen aussehen und an einzelnen Stellen auch haufenweise genau so gelagert sind, wie wir es von Krebsalveolen kennen. Es sind im ganzen rundliche Zellen. Aber sie sind in den engen Lücken vielfach so zusammengedrückt, daß sie ihre Form ändern, länglich, schmal, spindelförmig werden, und von den Bindegewebszellen manchmal schwer zu unterscheiden sind. Wo die Spalten weiter sind, sind die Zellformen regelmäßiger, und in den größeren Haufen sind die Epithelien alle gut ausgebildet. Diese Epithelzellgruppen haben meist ihren Sitz in der Umgebung der Blutgefäße mit sklerosierter Wand, wo das Bindegewebsstroma etwas locker angeordnet ist. Es scheint mir, daß die Epithelzellen hier in die abnorm erweiterten perivaskulären Lymphräume eingedrungen sind.

Zwischen die Bündel der Muskulatur schiebt sich das verbreiterte Bindegewebe von der Submucosa hinein und trennt sie so, daß die Muskelbündel in

den der Submucosa zunächst liegenden Partien in einzelne ganz kleine Felder, gegen die Serosa in größere Abschnitte zerlegt sind. In diesen gewucherten Bindegewebszügen liegen die Epithelzellen in der Form von Gruppen. Oft finden sich breitere Zellzüge, die zwischen den Muskelbündeln straßenförmig verlaufen. Die Epithelzellen sind hier meist gut entwickelt. Vereinzelt sieht man dazwischen große Zellen, deren riesenhafte Kerne unregelmäßig zerschnürt sind. An den Muskelelementen ist keine pathologische Veränderung zu erkennen.

Die Serosa ist teils unverändert, teils in manchen Teilen des Magens auch mehr oder weniger verdickt. In diesen bindegewebig verdickten Abschnitten finden sich manchmal besonders große Alveolen, zumal in der Nähe der größeren Blutgefäße.

Auf Grund dieser mikroskopischen Untersuchung muß demnach die Diagnose auf einen ungewöhnlich epithelarmen, aber bindegewebsreichen Skirrhus gestellt werden. Von ganz besonderem Interesse ist die völlige Intaktheit der Schleimhaut des ganzen Magens (bis auf die geschwürige Ausgangsstelle). Das Karzinom ist ausschließlich in der Submucosa gewachsen und von hier zwar in die Muscularis bis zur Serosa, aber nicht in die Schleimhaut hineingedrungen. Letztere ist an der Ausbreitung des Tumors in keiner Weise beteiligt. Der Fall liefert also ein ausgezeichnetes Beispiel dafür, daß die Karzinome ausschließlich durch Vermehrung ihrer eigenen Bestandteile wachsen.

Was den primären Herd anbetrifft, so ist er offenbar in jenem vernarbenden unregelmäßigen Geschwür der Pylorusgegend zu suchen. Es ist flach, mit unregelmäßig zackig, wallartig vorspringendem Randwulst versehen, der sich nach außen allmählich zur normalen Schleimhaut abflacht. Die Gestalt und Beschaffenheit des Randes entsprechen einem zentral vernarbenden Karzinom. Jedenfalls ist die ganze Geschwulst von dieser Stelle aus entwickelt, und von Anfang an in die Submucosa hineingewuchert, dann weiter flächenförmig ausgebreitet, ohne irgendeine geschwürige Zerstörung oder knotige Prominenz auf der Schleimhaut zu erzeugen. Wenn es nun nach der mikroskopischen Untersuchung noch eines weiteren Beweises bedürfte, daß es sich bei der Magenveränderung um ein Karzinom und nicht etwa um eine entzündliche Zirrhose handelte, so wäre es in dem Verhalten der Wand des Rectum gegeben.

Wie aus dem Sektionsprotokolle hervorgeht, ist diese Wand 5 cm oberhalb des Anus stark verdickt; sie bildet hier ein dick-

wandiges, starres Rohr, dessen Stenose die Diagnose auf primäres Rectumkarzinom veranlaßte. Innen aber ist an der Schleimhaut keine Veränderung zu erkennen; die Verdickung betrifft die Serosa und erstreckt sich von da in die Musc ılaris hinein und in die Submucosa. Epithelzellen finden sich in der Submucosa und Muskelschicht. In den Bindegewebssepta der inneren Muskelschicht zeigen die Epithelzellen starke Anhäufung. Dort sind die Bindegewebszüge überall bis zu kleinsten Ästen von Epithelzellen durchsetzt. Ihre Anordnung zeigt dasselbe Verhältnis wie an der Magenwand. Alles in allem zeigt das Bild das Verhalten eines parenchymarmen bindegewebsreichen, daher harten und derben Karzinoms, eines Skirrhus. Es handelte sich also um die Metastase eines außerordentlich derben Skirrhus des Magens.

Solche Metastasen eines nicht bemerkten primären Magenkarzinoms sind sehr interessant und praktisch wichtig. Sie können unter Umständen zu Operationen führen, in der Meinung, daß es sich um primäre Tumoren handelt. So teilt mir Herr Professor Ribbert mit, daß er einmal eine karzinomatöse Striktur des Dünndarmes untersuchte, die exstirpiert worden war und die sich bei der später folgenden Sektion als eine von mehreren Metastasen eines Magenkarzinoms herausstellte. Solche Erfahrungen sind möglich, weil sich Krebsmetastasen sehr gern gerade an der Ansatzstelle des Mesenteriums entwickeln und von da aus durch Schrumpfung den Darm verengen.

In der Literatur fand ich folgende Angaben über karzinomatöse, durch Metastase eines Magenkarzinoms bedingte Strikturen des Darmes.

Brosch[1]) publizierte einen Fall von multiplen karzinomatösen Strikturen des Dünndarmes. Es handelte sich um einen 40 jährigen Mann, der seit 9 Monaten an starken Magenschmerzen und Erbrechen kaffeesatzähnlicher Flüssigkeit litt. Es fand sich ein Tumor an der Pylorusgegend. Da aber die Radikaloperation wegen der festen Verwachsung des Magens mit dem Pankreas und der Metastasen in dem rechten Leberlappen unausführbar war, so wurde die Probelaparotomie gemacht. Bei der Autopsie fand man ein großes Karzinomgeschwür am Magen mit Perforation,

[1]) Brosch, Ein seltener Fall von multiplen, karzinomatösen Strikturen des Darmes. Arch. f. klin. Med., Bd. 57, 1896, S. 606.

Metastasen in Lymphdrüsen und Leber, ferner 5 cm oberhalb der Valvula Bauhini eine für einen Bleistift durchgängige Striktur bei intakter Schleimhaut, ½ m höher eine zweite unbedeutende des Ileums, hervorgerufen durch Knoten in der Serosa, drittens eine hochgradige ringförmige Verengerung am Wurmfortsatz. Mikroskopisch wurde nachgewiesen, daß die strikturierenden Darmabschnitte karzinomatös waren.

Kaufmann[1]) schreibt in seinem Lehrbuch, daß er bei einer 39 jährigen Frau das gleichzeitige Vorkommen eines stenosierenden skirrhösen (rundzelligen) Pyloruskrebses und eines histologisch ganz mit demselben übereinstimmenden, gleichfalls stenosierenden Dickdarmkrebses untersucht hatte.

Payr[2]) beschrieb drei Fälle von gleichzeitiger Stenosierung von Pylorus und Darm. Bei einem Falle hat er wegen eines stenosierenden Carcinoma pylori Gastroenterotomie ausgeführt. Außerdem wurde durch eine stenosierende Metastase in die Flexura sigmoidea die Colotomie notwendig. Im zweiten Falle handelte es sich um eine 32 jährige Frau, bei der die Diagnose auf Stenosis recti, Paraproctitis und Parametritis chronica gestellt worden war. Obwohl in diesem Falle schon im Leben gewisse Erscheinungen des Magenkrebses, monatelang bestehende Magenbeschwerden und rapide Abmagerung, vorhanden waren, war die Diagnose auf Magenkrebs nicht festzustellen. Bei der Sektion konstatierte man Skirrhus des Rectum und des Pylorus, dazu hochgradige Stenose an beiden. Die histologische Untersuchung der beiden zur Stenose des Pylorus und Rectum führenden Tumoren, die von Eppinger gemacht wurde, ergab identisches Karzinom an beiden Stellen. Ob es sich bei dem Rectumkarzinom um einen primären Tumor oder um eine sekundäre Metastase des Magenkarzinoms handelte, blieb unentschieden. Der dritte Fall betraf einen 73 jährigen Mann, der einmal wegen karzinomatöser Pylorusstenose, durch relativ kleinen harten Tumor bedingt, gastroenterostomiert wurde. Eine das Colon transversum betreffende Stenose trat als Folge einer Krebsmetastase im Ligamentum gastrocolicum ein.

1) Kaufmann, Lehrbuch der spez. path. Anatomie, 2. Aufl., 1901, S. 385.

2) Payr, Über gleichzeitige Stenosierung von Pylorus und Darm. Langenbecks Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 75, 1905, S. 291.

Payr führte noch eine Reihe Literatur an, die ich übergehe, da kein dem unsrigen analoger Fall darunter ist.

In neuerer Zeit wurden zwei Fälle von karzinomatösen Strikturen des Darms, welche als sekundäre Metastasen des primären Magenkarzinoms angenommen wurden, von Bensaude und Okinczyc[1]) beschrieben. Bei einem Falle hat man Gastroenterotomia anterior ausgeführt, und bei der Sektion fanden sich im ganzen sechs Stenosen in Dünn- und Dickdarm. Die mikroskopische Untersuchung erwies einerseits an der Magenwand diffuse karzinomatöse Infiltration mit kolloider Degeneration, andererseits an der Darmwand ebenso karzinomatöse Veränderung in der tiefen Schicht mit relativ intakter Schleimhaut. In dem anderen Falle handelte es sich um einen Mann, der Coecosigmoidotomie durchgemacht hatte; bei der Autopsie fanden sich eine karzinomatöse Stenose in dem Colon transversum und Karzinom des ganzen Magens.

Beide Autoren haben in ihrer Arbeit viele ähnliche bisher beschriebene Fälle zusammengestellt. Darunter fand ich einen, der sehr große Ähnlichkeit mit dem meinigen hatte und von Griffon und Nattan-Larrier veröffentlicht wurde. Die Haupterscheinung war eine starke Kachexie, erst nach der Sektion waren diffuse karzinomatöse Umwandlung der Magenwand und starke karzinomatöse Infiltration des Rectum nachgewiesen[2]).

Unser Fall ist aber noch nach anderer Richtung von Interesse. Der Kliniker hatte Metastasen des Karzinoms in dem Knochensystem angenommen. Es zeigte sich aber, daß die Knochentumo-

[1]) Bensaude et Okinczyc, Retrécissements cancéreux multiples de la partie sous-diaphragmatique du tube digestif. Arch. de méd. expériment. et d'anatom. path., Bd. 18, 1906, S. 526.

[2]) In meiner pathologisch-anatomischen Diagnostik, VI. Aufl., S. 483 heißt es von den metastatischen Implantationskrebsen des Bauchfells der Excavatio recto-vesicalis bzw. -uterina: „Durch Zusammenfluß der Geschwulstknötchen kann eine brettharte Infiltration des serösen und subserösen Gewebes entstehen, welche bis zum Mastdarm, ja in seine Wand hineinreichen kann, wodurch, besonders im Leben, der Anschein einer Mastdarmgeschwulst entstehen kann.“ Ich besitze ein Präparat, in welchem ein solcher sekundärer Implantationskrebs bei Magenkrebs sogar bis in die Mastdarmschleimhaut hineingewachsen war. Auch hier war am Lebenden der stenosierende Mastdarmkrebs diagnostiziert worden.
Orth.

ren einem völlig anders gearteten malignen Tumor entsprachen, nämlich einem Myelom.

Bei der Obduktion bemerkt man, daß die Tumoren in den unteren Rippen und an der Beckenschaufel ein eigenartiges Aussehen zeigten. Sie waren sehr weich, und beim Einschneiden quollen blutigrote bis gelblichgrüne Massen auf der Schnittfläche hervor. Wegen ihrer hämorrhagischen Beschaffenheit und weichen Konsistenz, ferner wegen ihrer Lokalisation im Knochensystem entsprachen sie einem zuerst von Rustitzky[1]) als Myelom beschriebenen Tumor. Ich habe ein kleines Stück von der Mitte des Tumors an der Beckenschaufel herausgeschnitten und nach der Entkalkung ein mikroskopisches Präparat angefertigt.

Der Tumor besteht aus verschiedenartigen Gewebsbestandteilen, teils aus zellreichem, dichtem Gewebe, teils aus grobfaserigem, lockerem Bindegewebe, welch letzteres von Knochenbälkchen, die bald inselartig isoliert sind, bald netzförmig miteinander in Verbindung stehen, mehrfach durchsetzt ist. Die Grundsubstanz der Knochenbälkchen zeigt netzförmiges faseriges Aussehen, das man bei dem neugebildeten Knochen sieht. Ihre Ränder sind häufig tief ausgehöhlt und sehen wie zernagt aus. In diesen Höhlen findet man oft Osteoclasten. Der eigentliche Tumor besteht aus rundlichen, den Myelocyten entsprechenden Zellen von gleicher Größe und Gestalt. Sie sind sehr protoplasmareich und einkernig, meist dicht Zelle an Zelle angeordnet; hier und da sieht man, daß die Zellen infiltrierend in das benachbarte Gewebe hineinwuchern, wie im Falle von Abrikossoff[2]). Stellenweise finden sich hämorrhagische Herde. Das Bild entspricht in jeder Hinsicht dem eines Myeloms. Auf die feineren histologischen Einzelheiten gehe ich nicht ein.

Die bindegewebigen und knöchernen Bestandteile des Beckentumors gehören nicht eigentlich zur Geschwulst. Sie sind aufzufassen als sekundäre Produkte, veranlaßt durch die Gegenwart des Myeloms in demselben Sinne wie auch irgendein anderer Tumor

[1]) Ruslitzky, Multiples Myelom. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 3, 1873, S. 162.

[2]) Abrikossoff, Über einen Fall von multiplem Myelom mit diffuser Verbreitung im Knochenmark. Dieses Archiv, Bd. 173, 1903, S. 335.

des Knochensystems das Periost zur Wucherung und zur Knochenneubildung bringt.

Die Myelome des Beckens und der Rippen sind nicht alle als primäre Tumoren aufzufassen, denn das Myelom des Beckens ist offenbar der ältere Tumor. Das geht aus seiner Größe und daraus hervor, das es mit den relativ umfangreichen Knochenneubildungen versehen ist, die in den Rippentumoren fehlen. Wir werden den Beckentumor daher als den primären, die anderen als metastatische Neubildungen ansehen. Man hat freilich in ähnlichen Fällen auch eine multiple primäre Genese annehmen wollen, aber Ribbert[1]) hat bereits für seinen Fall angenommen, daß einer der Knoten der primäre, die anderen die sekundären sein müßten.

So haben wir also bei einem Individuum zwei maligne Tumoren vor uns, die beide Metastasen gemacht haben. Die Kombination von Karzinom und Myelom ist bisher nicht beschreiben worden, was uns insofern nicht wunderbar erscheint, weil das Myelom ja eine seltene Geschwulst ist. Kombination von Karzinom und Sarkom wird häufiger beobachtet.

In einem von Landau[2]) mitgeteilten Falle handelte es sich um gleichzeitiges Vorkommen von Karzinom und Sarkom; derselbe sah bei einem 38 jährigen Manne einen kleinhandtellergroßen Tumor in der rechten Mamma, der im mikroskopischen Bilde die Struktur eines Fibrosarkoms besaß, und gleichzeitig fand er bei demselben Individuum ein Adenokarzinom des Rectum.

Veszpremi[3]) sah bei einer 70 jährigen Frau ein typisches Adenokarzinom des Pylorus neben dem Fibrosarkom des Omentum minus, welch letzteres Metastasen in der Milz, in den Lungen, den Nieren und in der Magenschleimhaut gemacht hatte.

Grawitz[4]) teilte einen Fall mit, bei welchem er neben multiplen Uterusmyomen ein Myosarkom des Ligamentum latum

[1]) Ribbert, Über das Myelom, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 15, 1904, S. 337.

[2]) Landau, Krebs und Sarkom am gleichen Menschen. Münch. Med. Wochenschr., 1905.

[3]) Veszpremi, Sarkom des kleinen Netzes, kombiniert mit Karzinom des Magens. Sitzungsber. der mediz. naturw. Sektion des Esdelyi Museum Egylet, Koloszwar, 1903.

[4]) Grawitz, Über multiple Primärtumoren. Deutsche Med. Wochenschr., 1904, Nr. 49, S. 1794.

und einen Dünndarmkrebs 1 m oberhalb der Ileocoecalklappe nachwies.

Schmincke[1]) berichtete einen Fall von gleichzeitigem Bestehen zweier primärer maligner Tumoren, von denen der eine ein Zylinderzellenkrebs der Gallenblase und der andere ein Sarkom des Uterus gewesen waren die beide Metastasen gemacht haben.

Saltykow[2]) sah einen interessanten Fall von Karzinom und Sarkom in der Schilddrüse. Eine 52 jährige Frau, die an einem langsam wachsenden Kropfknoten der linken Seite erkrankt war, wurde wegen eines Adenokarzinoms der Mamma operiert. Bei der Sektion fand man eine maligne Struma mit walnußgroßer Metastase am linken Lungenhilus. Die Vena jugularis war durch die Geschwulst zerstört und thrombosiert. Bei mikroskopischer Untersuchung konstatierte man im linken Lappen und im Isthmus ein Spindelzellensarkom, dagegen in dem rechten Lappen ein multizentrisches Karzinom. Saltykow hielt beide Tumoren nicht für eine Mischgeschwulst, sondern für zwei primäre Geschwülste.

Weitere Literatur findet sich in der Arbeit von Haberer[3]).

Zusammenfassend betone ich nochmals, daß mein Fall von Interesse ist: erstens, weil es sich klinisch um ein primäres Rectumkarzinom handelte, anatomisch aber um die Metastase eines nicht diagnostizierten Magenkarzinoms; zweitens, weil gleichzeitig ein anderer metastasierender maligner Tumor, ein Myelom, vorhanden war.

[1]) Schmincke, Zur Kasuistik primärer Multiplizität maligner Tumoren. Dieses Archiv, Bd. 183, 1906, S. 160.

[2]) Saltykow, Über das gleichzeitige Vorkommen des Sarkoms und des Karzinoms in der Schilddrüse. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 16, 1905, S. 547.

[3]) Haberer, Sarkom und Karzinom bei demselben Individuum. Langenbecks Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 73, 1904, S. 609.

VI.

Experimentelle Untersuchungen über Knochentransplantation.

(Aus dem Pathologischen Institut Bonn.)

Von

Dr. Chutaro Tomita,

(Nagoya, Japan).

Das Schicksal eines mit Erfolg transplantierten Knochenstückes, die Kenntnis all jener Vorgänge, die zu einer Einheilung am neuen Orte führen, ist für den Chirurgen von ebensolcher Bedeutung wie für den Pathologen.

In der Frage, ob ein völlig ausgelöstes, noch lebendes Knochenstück an seinem ursprünglichen Standorte oder an anderen Körperstellen desselben Individuums mit Erhaltung der Vitalität einheilen kann, oder ob es der Nekrose verfällt, scheint heutzutage die Ansicht von Barth[1]) allgemein angenommen worden zu sein. Seine Auffassung, die sich auf sorgfältige experimentelle und histologische Untersuchungen stützt, ist kurz folgende:

Ein in einen Knochendefekt eingepflanztes, isoliertes Knochenstück kann weder leben noch weiter wachsen, sondern es heilt nur mit Verlust der Vitalität ein. Sehr frühzeitig legen sich überall vom angrenzenden Periost aus neue Knochenschichten an die tote Knochensubstanz des eingepflanzten Fragmentes an, ebenso dringen die ausgebildeten Knochenmassen in die Haversischen Kanäle ein, so daß durch Anlagerung junger Knochensubstanz die tote von allen Seiten her zurückgedrängt wird. Im Laufe von Wochen wird der alte nekrotische Knochen durch diese Knochenneubildung völlig ersetzt, wobei aber die Resorption des letzteren ohne alle anatomisch sichtbaren Zeichen (Lakunenbildung usw.) abläuft; wie bei der enchondralen Verknöcherung der fötalen Röhrenknochen, dienen hier die verkalkte Grundsubstanz des abgestorbenen Knochens wahrscheinlich als Material

[1]) Barth, Histologische Untersuchungen über Knochentransplantationen. Zieglers Beiträge, Bd. 17, S. 675.

zum Aufbau des neuen. Dieser Auffassung hat sich auch Marchand[1]) angeschlossen.

Gegen Barths Behauptungen wenden sich Wolff, Jakimowitsch, Laurent und Bonome u. a. m. Jakimowitsch[2]) wiederholte die Versuche beim Hund und fand, daß die eingeheilten Fragmente bei vorausgeschickter Gefäßinjektion die Injektionsmasse angenommen hatten; er glaubt daher, daß das replantierte Knochenstück mit Erhaltung der Vitalität einheilen kann. Wolff[3]) erzielte bei Replantationsversuchen am Kaninchenschädel durch Krappfütterung während der Heilungszeit eine Rosafärbung der eingeheilten Fragmente und glaubt daraus den Fortbestand der Vitalität erschließen zu dürfen.

Laurent[4]) hat bestätigt, daß das replantierte Schädelknochenstück eines Hundes nach 21 Tagen in knöcherner Vereinigung mit den umgebenden Teilen war und seine Knochenzellen tinktionsfähig und wohl erhalten waren.

Bonome[5]) hat in den Rückenmuskel einer Ratte ein aus dem Femur entnommenes Knochenstück eingepflanzt und nach Ablauf einer gewissen Zeit histologisch untersucht. In einem seiner Versuche hatte bei einem 2 Wochen alten Präparate, in dem ein ganzer Femur ohne Periost übertragen wurde, die ganze Knochenmasse mikroskopisch ein homogenes Aussehen angenommen. Sie färbte sich diffus, und es war nicht mehr möglich, in derselben Knochenzellen zu erkennen. Aber in vielen Präparaten gab es nach ihm an der Knochenfläche vereinzelte Punkte, wo der Untergang der zelligen Elemente ausgeblieben war und die Kerne noch stark auf Safranin oder Hämatoxylin reagierten. Von diesen Punkten aus breitet sich ein System osteoider Balken aus, auf deren Oberfläche und in den von derselben eingeschlossenen

[1]) Marchand, Zur Kenntnis der Knochentransplantation. Verh. d. D. Path. Ges. 1900.

[2]) Jakimowitsch, Versuche über das Wiederanheilen vollkommen getrennter Knochensplitter. D. Zeitsch. f. Chir., 1881, Bd. 15, S. 201.

[3]) Wolff, Zur Osteoplastik. Berl. Klin. Woch., 1869, S. 492.

[4]) Laurent, Recherches expérimentales sur la greffe osseuse. Thèse de Bruxelles 1893.

[5]) Bonome, Zur Histogenese der Knochenregeneration. Dieses Arch. Bd. 100, S. 293.

Räumen zahlreiche Osteoblasten nebeneinander stehen. Aus diesen Befunden hat Bonome den Schluß gezogen, daß aus den Knochenzellen eines am Leben gebliebenen Teiles des eingepflanzten Knochenstückes Osteoblasten entstehen und aus diesen Zellen eine Knochenneubildung auf der alten abgestorbenen Knochenschicht stattfindet.

Barth hält Wolffs Ansicht für nicht einwandfrei, indem er bei seinem Versuch fand, daß auch ein nekrotisiertes Knochenfragment durch Krappfütterung des Tieres die Rosafärbung annahm. Er legt bei der Vitalitätsfrage des Fragmentes das Hauptgewicht auf die Tinktionsfähigkeit der Zellkerne mit Farbstoffen. Bei seinen Versuchen waren sehr oft transplantierte Knochenstücke makroskopisch ohne weiteres als lebende anzusehen. Aber bei starker Vergrößerung wiesen die meisten, scheinbar mit Hämatoxylin schön gefärbten Kerne der Knochenzellen eine schwere Veränderung auf, welche in Zerklüftung oder körnigem Zerfall der Kerne besteht; und er fügt hinzu: „Der Untergang der Knochenzellen vollzieht sich in der bereits beschriebenen Weise und pflegt am Ende der ersten Woche vollendet zu sein...... Bei sehr jungen Tieren können vereinzelte Knochenzellen oder kleinere Gruppen von solchen völlig erhalten bleiben, davon konnte ich mich in den Versuchen an vier jungen Kaninchen noch bis zum 22. Tage überzeugen, und auch bei sehr jungen Hunden habe ich nach Wochen wohlerhaltene Zellen im replantierten Fragment nachweisen können". Er hat aber über die genauere Grenze der Lebensdauer solcher transplantierten Knochenstücke nichts weiteres mitgeteilt.

Nach dieser Literaturübersicht gehe ich nun zu meinen eigenen Versuchen über, welche ich auf Anregung und unter Leitung von Professor Ribbert mit den Schwanzwirbelknochen von Kaninchen und Hunden angestellt habe. Da es bekannt ist, daß bei einem ausgemeißelten Knochenstücke an seinen Meißel- und Bruchflächen gewöhnlich frühzeitig eine ausgedehnte Nekrose, selbst bei dem schonendsten Verfahren, auftritt, so habe ich bei meinen Versuchen jedesmal einen ganzen Schwanzwirbelknochen samt dem Periost und den daran fest ansitzenden Muskeln und Sehnen verwendet. Solche Schwanzwirbelknochen wurden in die Bauchhöhle des betreffenden Versuchstieres eingepflanzt.

Der Zweck meiner Versuche war festzustellen, wie lange ein vollkommen unversehrtes Knochenstück in anderem Körpergewebe seine Vitalität behalten kann, und ob Knochenneubildung überhaupt ohne Beteiligung des umgebenden Knochengewebes allein aus dem eingepflanzten Knochenstück, welches alle Bestandteile, vor allem auch Periost und Markgewebe, in sich enthält, stattfinden kann, und zwar, wie dies erfolgt und aus welchen Gewebeteilen eines solchen eingepflanzten Knochenstückes eine Knochenneubildung entsteht.

Nach meinen klinischen Erfahrungen bin ich der Ansicht, daß das übertragene Knochenstück sicher eine ziemlich lange Zeit seine Vitalität behält. In einem Falle habe ich einen ausgedehnten Tibiadefekt eines Verwundeten mit einem entsprechend großen, von der gesunden Tibia entnommenen Knochenstücke samt Periost und Mark ersetzt. Nach Ablauf einiger Zeit entstand in diesem Falle ein kleiner oberflächlicher Sequester in dem großen implantierten Knochenstück; die Wunde heilte erst nach dem Abstoßen dieses kleinen Sequesters rasch aus. Genaueres darüber ist in der Deutschen Zeitschrift für Chirurgie Bd. 90 publiziert.

Wie aus dieser klinischen Beobachtung und aus den folgenden Tierversuchen ersichtlich ist, erhält der große Teil des implantierten Knochenstückes, welches unter möglichster Vermeidung der bei der Operation vorkommenden mechanischen Schädigung entnommen wurde, eine lange Zeit die Vitalität und stirbt nicht so früh ab, wie man bis jetzt glaubte.

Bei den Versuchen wurden Schwanzwirbel des Versuchstieres nach der üblichen Reinigung der Haut einfach in den Gelenken herausgeschnitten und die Haut darüber vorsichtig mit Cooperscher Schere abgetragen. Die Bauchwand wurde im Epigastrium möglichst wenig eröffnet, um eine Infektion zu vermeiden; nach dem Eröffnen des Peritonaeum wurden ein oder zwei Wirbelknochen, welche während der Operation in einem sterilen Schälchen aufbewahrt waren, einfach in die Bauchhöhle eingelegt. Die Wunde wurde durch einige Nähte geschlossen. Die Untersuchung solcher eingepflanzten Wirbelknochen wurde nach verschieden langer Zeit (3—130 Tage) vorgenommen. Die herausgenommenen Stücke habe ich jedesmal sogleich in Zenkerscher Flüssigkeit fixiert und in Alkohol nachgehärtet. Dann folgte

die Entkalkung in 5prozentiger Salpetersäure, der Kochsalz im Überschuß zugesetzt war. Das Stück war meistens nach 1—2 Tagen entkalkt; einige waren ohne Einlegen in Entkalkungsflüssigkeit schon knorpelig anzufühlen, so daß sie durch Auflösung des Kalkes in der Bauchhöhle entkalkt schienen. Das Stück war im Fettgewebe des großen Netzes oder im kleinen Becken in Fibrinmassen eingeschlossen.

Weil es von besonderer Wichtigkeit ist, muß ich im voraus betonen, daß ich zu meinen Versuchen nur junge Tiere verwandte. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Schnittpräparate fanden sich infolgedessen in jedem Schwanzwirbelknochen Epiphysenknorpel.

Experimente.

1. Kaninchen. Am 3. Tage nach der Operation durch Chloroform getötet. Der eingepflanzte Wirbelknochen ist im Fettgewebe des großen Netzes eingekapselt; die umgebenden Teile sind etwas injiziert, aber ohne deutliche Entzündung.

Mikroskopische Präparate weisen überall gut erhaltene, mit Hämatoxylin schön gefärbte Kerne der Knochenzellen auf, nur an der Peripherie der kompakten Knochenteile sieht man stellenweise einige leere Lücken der Knochenzellen. Die Epiphysenknorpel sind wohl erhalten, zeigen keine Veränderung der Kerne. Nirgends Knochenneubildung. Die Markhöhlen beider Epiphysen, in welchen Hämorrhagie und stark erweiterte Blutgefäße sichtbar sind, sind mit leicht ödematös aufgequollenen Bindegewebszellen und Fettzellen ausgefüllt. Die äußere periostale und innere medullare Oberfläche der Diaphyse ist glatt, und es zeigen sich keine Resorptionsvorgänge.

2. Kaninchen. Das Knochenstück wurde am 8. Tage herausgenommen. Mikroskopisch ist die Vitalität der Knochensubstanz vollkommen erhalten; die Kerne der Knochenzellen sind überall schön gefärbt, und es zeigen sich bei starker Vergrößerung keine Formenveränderungen, welche auf Zerfall hindeuten könnten. Weder auf der Oberfläche des Knochens noch auf der Wand der Markräume ist neugebildeter Knochen zu konstatieren, ebenso fehlen Resorptionsprozesse. Markräume und Haversische Kanälchen an den Epiphysen sind von fibrösem Markgewebe, in welchem zerfallene Blutkörperchen und Fibrinmassen enthalten sind, ausgefüllt.

3. Kaninchen. Der eingepflanzte Wirbelknochen wurde am 11. Tage herausgenommen und untersucht. Er ist etwas verkleinert. Mikroskopisch ist die Knochensubstanz im großen und ganzen am Leben. Zwischen den gut erhaltenen, schön gefärbten Kernen der Knochenzellen sieht man nur stellenweise zerstreut liegende, körnig zerfallene oder zerklüftete Kerne, sowie auch leere helle Lücken. Die Randzone des mittleren Teils der Diaphyse sieht eine Strecke lang homogen aus. Die vom fibrösen Markgewebe eingeschlossenen

Knochenbälkchen der Knochenenden erweisen sich teilweise als abgestorben. Auf der Oberfläche dieser Bälkchen und auf der Wand der Markräume oder Gefäßkanälchen liegt ab und zu wenig osteoides, neugebildetes Knochengewebe, welches von einer ein- oder mehrfachen Lage von Osteoblasten überzogen ist. Die Knochenauflagerung ist von der alten Knochenschicht scharf abgegrenzt. In den Markräumen buchtet sich das neugebildete osteoide Gewebe in die alte Knochenschicht vor und ist in mehreren Schichten lamellös angelegt. Auf der äußeren Oberfläche der Epiphysenteile des Knochens sieht man eine beginnende Resorption mit Lakunenbildung und Riesenzellen, während die übrigen Teile der Oberfläche an periostaler wie auch medullarer Seite gleichmäßig und gerade sind. Der Epiphysenknorpel ist gut erhalten, zeigt auf der Markseite eine schmale, kernhaltige Knochenschicht. Markgewebe wohl erhalten, an den Knochenenden fibrös und gefäßreich.

4. Kaninchen. Der eingepflanzte Wirbelknochen wurde am 22. Tage herausgenommen. Die ganze Form des Knochenstückes ist wohlerhalten, aber es ist deutlich verkleinert.

Mikroskopische Präparate zeigen, daß die Knochensubstanz der Diaphysen teilweise abgestorben ist; die Kerne der Knochenzellen sind in zentraler breiter Partie der Compacta gut gefärbt, während die schmalen Randzonen gleichmäßig homogen aussehen und tingierte Kerne hier nicht zu sehen sind. Bei starker Vergrößerung sieht man in der kernhaltigen Partie eine mäßige Zahl von im Untergang begriffenen Knochenzellen, deren Kerne zerklüftet oder stark geschrumpft sind. Die meisten Kerne der Knochenzellen sind aber wohl erhalten. An beiden Epiphysen ist die Knochensubstanz eine kurze Strecke total abgestorben; auf der periostalen und medullaren Oberfläche dieser Teile findet man mehrschichtige, in die tote Knochenschicht buchtig einwachsende Knochenneubildung, in der länglich ovale oder polyedrische Kerne der Knochenzellen eingebettet sind. Diese Kerne unterscheiden sich von der alten Knochenschicht dadurch, daß sie größer und manchmal noch von reichlichem Protoplasma umgeben sind. Der Epiphysenknorpel ist ganz abgestorben, die Kerne haben ihre Färbbarkeit eingebüßt. Auf dieses tote Knorpelgewebe legen sich neugebildete Knochenmassen an. Osteoblasten stehen auf der neuen Knochenschicht in einer einfachen Lage nebeneinander reihenartig. Die Markräume resp. Innenfläche der Knochenenden werden von fibrösem Markgewebe ausgefüllt, welches von neugebildeten Kapillaren durchsetzt ist. Auf der periostalen Oberfläche der Epiphyse findet eine mäßige Resorption mit Bildung von Lakunen und Riesenzellen statt, während die Oberfläche der Diaphyse gleichmäßig und gerade ist.

5. Kaninchen. Das eingepflanzte Knochenstück wurde am 32. Tage herausgenommen. Die Form des Knochens ist wohl erhalten, derselbe ist aber beträchtlich verkleinert.

Mikroskopisch zeigen die meisten Partien des Knochens schön gefärbte Kerne der Knochenzellen, an einigen Stellen erweisen sich die schmalen periostalen und medullaren Randzonen als abgestorben, während die der breiten zentralen Schicht wohl erhalten sind. Auf der Wand der erweiterten Gefäß-

kanälchen und der Markräume der Epiphysen ist geringe Auflagerung osteoiden Gewebes zu sehen, welches auf der teilweise abgestorbenen Knochenschicht dieser Teile liegt und von einer einfachen Osteoblastenlage überzogen ist. Das Markgewebe der Epiphyse besteht aus spindelförmigen jungen Bindegewebszellen mit wenigen Fettzellen, ist ziemlich gefäßreich. Der Epiphysenknorpel ist wohl erhalten. An der äußeren Oberfläche der Epiphysen sieht man spärliche Resorptionsprozesse, die übrigen Teile der Oberfläche sind gleichmäßig und glatt.

6. Kaninchen. Das eingepflanzte Knochenstück wurde am 42. Tage herausgenommen. Zwei Wirbelknochen hängen durch Fibrinmasse lose miteinander zusammen, der Knochen ist stark verkleinert, aber die Form ist noch wohl erhalten.

Die Knochensubstanz erweist sich mikroskopisch größtenteils als abgestorben. Zwischen den zerfallenen Kernen und hellen Lücken sieht man relativ wohl erhaltene Kerne der Knochenzellen. Auf der periostalen Oberfläche der Epiphysen sieht man eine mehrschichtige, knorpelig aussehende Auflagerung von osteoidem Gewebe, auf dessen Oberfläche mehrfache Lagen von spindelförmigen oder polyedrischen jungen Periostzellen (Osteoblasten) aufliegen. Auf den Knochenbalken der Markhöhle beider Knochenenden zeigt sich ebenfalls ein schmaler osteoider Saum, in welchem die Kerne in einfacher Lage eingebettet sind.

Das Mark der Epiphysen ist fibrös und gefäßreich, in den Diaphysen Fettmark mit spärlichen lymphoiden Markzellen und Riesenzellen.

7. Hund. 4 Monate alt. Nach 57 Tagen wurde das eingepflanzte Knochenstück herausgenommen. Durch Serienschnitte läßt sich nachweisen, daß die Compacta der Diaphyse durch Resorption vollständig zugrunde gegangen ist, dichtes Bindegewebe füllt diesen Defekt aus. Beide Knochenenden sind verhältnismäßig gut erhalten, auch die Epiphysenknorpel und das Markgewebe. Das Bindegewebe, welches die Stelle der durch Resorption verlorenen Diaphyse ausfüllt, geht beiderseits in eine zurückgebliebene dünne Knochenspange über, welche quer gelagert, das zellreiche Lymphmark der Knochenenden gegen das Bindegewebe abgrenzt. An einigen Stellen dieser Spange sieht man einige Lücken, durch welche junges Bindegewebe in die Markhöhle unmittelbar eindringt. Die Knochenspange erweist sich als abgestorben, enthält mehrfach erweiterte, mit Detritusmasse gefüllte Lücken von Knochenzellen. Auf der Medullarfläche dieser Spange wie auf den Balken in der Markhöhle sicht man bald einen dünnen, gleichmäßigen Saum, bald mehrschichtige, unregelmäßige Auflagerung osteoiden Gewebes. Ferner sieht man auf der Wand der erweiterten Gefäßkanälchen eine von der Markhöhle sich fortsetzende osteoide Auflagerung. Diese neugebildete Knochenauflagerung färbt sich mit Eosin tief rot, ist von der toten kernlosen Knochenschicht scharf abgegrenzt und trägt auf der Oberfläche eine einfache Lage von Osteoblasten. Typische Resorptionsvorgänge sieht man nur auf der äußeren Fläche der erwähnten Knochenspange. Das Markgewebe ist sehr gut erhalten, besteht aus Lymphmark, welches von Fettzellen und Kapillaren durchsetzt ist.

8. Hund. 2 Jahre alt. Nach 78 Tagen wurden die eingepflanzten Wirbelknochen herausgenommen. Die Knochenstücke sind im großen Netze eingeheilt, die Form ist wohl erhalten, die Knochenstücke sind aber bedeutend verkleinert und weich anzufühlen. Es wurde ohne Entkalkung in Salpetersäure geschnitten. Die Oberfläche ist rauh und sieht faserig aus.

Mikroskopisch ist die Kortikalis der Diaphyse stark verdünnt. Die Kerne der Knochenzellen in der Knochensubstanz sind überall ganz gut erhalten, zeigen keinerlei Formveränderung oder Zerfall. Die Oberfläche des Knochenstückes ist von massenhaft aufgetretenen Riesenzellen in Lakunen unregelmäßig zernagt oder von starken Lagen der jungen Periostzellen durchwachsen. Hier und da sieht man erweiterte Gefäßkanälchen in der Knochensubstanz; sie sind ebenfalls von jungen Periostzellen und Gefäßkapillaren ausgefüllt, welche unmittelbar von der Oberfläche des Knochens sich fortsetzen. Nirgends auf der Oberfläche der Knochensubstanz ist Knochenneubildung zu finden. Der Epiphysenknorpel ist im mittleren Teile abgestorben, während in dem peripherischen, dem Periost angrenzenden Teile schön gefärbte Knorpelzellen sich zeigen. Auf der medullaren Oberfläche der abgestorbenen Knorpelpartie sieht man eine bald schmälere, bald breitere kernhaltige Knochenschicht. Das Markgewebe besteht aus dem zellreichen Lymphmark mit wenigen Fettzellen.

9. Hund. Etwa 1½ Jahre alt. Drei Schwanzwirbel wurden in die Bauchhöhle eingepflanzt. Nach 95 Tagen getötet. Ein Wirbelknochen ist zwischen den Bauchmuskeln und zwei sind im Fettgewebe des großen Netzes eingeheilt. Alle Stücke waren weich anzufühlen, so daß sie ohne Entkalkung nach der Fixierung in Zenkerscher Flüssigkeit geschnitten wurden.

a) Stücke in Bauchhöhle: Mikroskopisch sind die Diaphysen fast ganz resorbiert, wodurch beide, relativ gut erhaltenen Knochenenden einander genähert und durch eine Bindegewebsmasse verbunden sind. Man sieht an einigen Serienpräparaten eine isolierte, im Bindegewebe eingeschlossene Knocheninsel vom zurückgebliebenen Diäphysenteil. Diese Knocheninsel ist ganz abgestorben; man sieht bei starker Vergrößerung überall helle Pünktchen und vereinzelt liegende, stark geschrumpfte oder zerklüftete Kerne. Die Oberfläche ist unregelmäßig zernagt und mit Lakunen versehen, in welchen massenhafte Riesenzellen eingelagert sind. Beide Knochenenden sind verhältnismäßig gut erhalten. Die Knochensubstanz der Epiphysen ist größtenteils resorbiert, so daß stellenweise kleine, dünne, durch Bindegewebe zusammenhängende Knochenspangen das Mark der Gelenkenden in sich einschließen. Die Knochenspangen sind fast ganz untergegangen, nur zerstreut liegen spärliche noch wohl erhaltene Kerne. Auf den inneren, der Markhöhle zugekehrten Rändern dieser Knochenspange findet man einen mit Eosin stärker tingierten, dünnen, gleichmäßigen Saum neugebildeten osteoiden Gewebes, in welchem eine einfache Lage von neuen Knochenkörperchen eingelagert ist. Auf diesem Saum steht eine einfache Lage von Osteoblasten reihenartig. Dieser Saum setzt sich in die erweiterten, die Knochenspange durchsetzenden Gefäßkanälchen kontinuirlich fort; deren Lumen ist von Osteoblasten und neugebildeten Kapillaren ausgefüllt. In der Nähe der äußeren Oberfläche verschwindet der osteoide Saum auf der Wand

der Gefäßkanälchen allmählich, diese werden hier schließlich von jungen spindelförmigen Periostzellen resp. Osteoblasten ausgefüllt und gehen in die zellreiche Schicht des umgebenden Bindegewebes über. Das Markgewebe besteht aus gut erhaltenem Lymphmark, durchsetzt von Fettzellen und neugebildeten Gefäßen. Der Epiphysenknorpel ist im zentralen Teile abgestorben, so daß die Knorpelkerne blasig aufgequollen und mit Farbstoff nicht tingiert sind. Die Knorpelgrundsubstanz ist infolge von Verkalkung körnig blau gefärbt. Auf der Oberfläche dieses abgestorbenen Knorpels — eine geringe Knochenneubildung. An den äußeren Oberflächen sind überall Resorptionsprozesse mit Lakunen und Riesenzellen zu sehen, aber keine Neubildung.

b) Ein anderes in der Bauchwandmuskulatur eingeheiltes Stück verhält sich ganz gleich. Die Knochensubstanz ist ebenfalls untergegangen, geringe Knochenneubildung auf der Medullarfläche, Resorption an der Außenfläche, gut erhaltenes Markgewebe usw.

10. K a n i n c h e n. Am 110. Tage nach der Operation ohne bekannte Ursache gestorben und etwa 6—8 Stunden nach dem Tode gefunden. Eingepflanzte Wirbelknochen in der Beckenhöhle mit zartem Fibrin eingekapselt und stark verkleinert. Die Form ist gut erhalten.

Mikroskopisch ist die Knochensubstanz überall abgestorben und verdünnt, keine tingierbaren Kerne der Knochenzellen zu finden. An beiden Epiphysen ist die Knochensubstanz eine Strecke lang vollkommen resorbiert, durch diesen Defekt dringt von außen fibrilläres Bindegewebe in die Markhöhle hinein. Auf der Medullarfläche der Epiphysen sieht man mehrschichtige, knorpelähnlich aussehende Auflagerung, auf deren Oberfläche massenhafte Osteoblasten aufgelegt sind. An der äußeren Oberfläche des Knochens findet man hier und da Lakunenbildungen mit eingelagerten Riesenzellen, während die Medullarfläche überall gleichmäßig und gerade ist. Das Markgewebe in den Knochenenden ist fibrös und etwas fettzellenhaltig.

11. H u n d. Etwa 2 Jahre alt. Der eingepflanzte Wirbelknochen wurde am 130. Tage herausgenommen, er ist im Fettgewebe des großen Netzes eingeheilt. Die Form ist gut erhalten, der Knochen aber sehr verkleinert; die Oberfläche sieht etwas faserig aus; die Konsistenz ist knorpelig.

Mikroskopisch ist die Oberfläche des Knochens stellenweise zernagt, an einigen Stellen sieht man eine große flache Vertiefung, welche von den massenhaft in Wucherung geratenen jungen Bindegewebszellen mit neugebildeten Gefäßen ausgefüllt ist. An anderen Stellen finden sich auch Lakunen mit Riesenzellen, aber nicht sehr ausgeprägt. Die erweiterten Gefäßkanälchen und Markräume sind von jungen osteoblastenähnlichen Bindegewebszellen und Gefäßen ausgefüllt. Im Epiphysenteil ist die Knochensubstanz in großer Ausdehnung resorbiert, so daß an einer Stelle die ganze Knochenschicht vollkommen verschwindet und die zellreiche Periostschicht unmittelbar in das fibröse Markgewebe dieser Teile übergeht. Die Knochensubstanz der Diaphyse ist ganz abgestorben, so daß die Kerne der Knochenzellen überall als helle, längliche oder sternförmige Pünktchen anzudeuten sind. Auf der Oberfläche des Knochens, auf der Wand der erweiterten Gefäßkanälchen und der Markräume sieht man

ganz schmale gleichmäßige, mit Eosin tief rot gefärbte Säume neugebildeten osteoiden Gewebes, in welchem eine einfache Lage von neuen Knochenzellen eingelagert ist. Dieser Knochensaum grenzt sich gegen die alte kernlose Knochenschicht, welche blaurötlich gefärbt ist, ziemlich scharf ab. Dieses Verhalten ist in Markräumen und Gefäßkanälchen deutlich ausgeprägt, während es auf der periostalen Oberfläche des Knochens manchmal von den in Wucherung geratenen massenhaften osteoblastischen Zellen verdeckt wird. Das Markgewebe und der Epiphysenknorpel sind gut erhalten.

Wenn ich die Ergebnisse der oben angeführten Versuche zusammenfasse, so ist zu betonen, daß das lebende intakte Knochenstück, welches alle Bestandteile des Knochens in sich enthält, ziemlich lange Zeit lebensfähig bleibt. Ich habe die Vitalität des Knochengewebes durch Tinktionsfähigkeit und Erhaltung der Form der Kerne der Knochenzellen festzustellen versucht, wie Barth, Laurent u. a. es gemacht haben. Im 11 Tage alten Knochenpräparate traten schon mehr oder weniger sichtbare Formveränderung der Kerne der Zellen auf. Diese sind aber an Zahl nur gering und liegen zwischen den wohl erhaltenen Zellen zerstreut. Dagegen war bei Versuch VIII das ganze eingepflanzte Knochenstück am 78. Tage nach der Operation gut am Leben geblieben, so daß alle Knochenzellen überall ihre wohl erhaltenen, mit Hämatoxylin gut gefärbten Kerne zeigten. Trotz der erhaltenen Vitalität ist der größte Teil der Knochensubstanz durch Resorption verloren gegangen. Den vollständigen Untergang des ganzen Knochenstückes habe ich erst an 110—130 Tage alten Präparaten und teilweise erhaltene Vitalität der Knochensubstanz bis zum 95. Tage konstatiert.

Über die genaueren Vorgänge des in Untergang begriffenen Knochenstückes ist folgendes hervorzuheben. Die Knochensubstanz stirbt zuerst in ihren Randzonen ab; die periostalen und medullaren Oberflächen werden kernlos und homogen, färben sich mit Eosin schwach rot. Gegen die kernhaltige lebende Knochenschicht sind sie mit scharfen, manchmal blau gefärbten Konturen abgegrenzt. Die spongiöse Knochensubstanz stirbt bei meinen Versuchen immer relativ frühzeitig ab, die Spongiosa der Knochenenden und die Compacta der Epiphysen werden kernlos und sehen homogen aus. Der Prozeß schreitet mit der Zeit allmählich nach der Mitte hin fort. In der Schicht, wo die Kerne der Knochen-

zellen gut gefärbt sind, konnten wir auch, wie Barth angibt, bei starker Vergrößerung sehr oft schwer geschädigte Knochenzellen, deren Kerne in mehreren Bröckeln oder körnigen Detritus zerfallen sind, nachweisen. Aber solche zerfallene Kerne der Knochenzellen stehen bei meinen Präparaten nicht im Vordergrund, sondern sie liegen meistens zwischen den wohl erhaltenen oder höchstens etwas geschrumpft aussehenden Kernen in geringer Zahl zerstreut. Auf Grund dieser Befunde glaube ich behaupten zu können, daß solche Knochenschicht nicht als eine vollkommen abgestorbene, sondern eine teilweise geschädigte, aber noch lebende Zone aufgefaßt werden muß. Die nekrotische Schicht zeichnet sich immer durch homogenes Aussehen und schwache Affinität zu Farbstoffen aus und wird von der lebenden kernhaltigen Schicht gewöhnlich mit scharfem Kontur abgegrenzt.

Beim Versuch VIII (78 Tage) war die ganze Knochenschicht überall am Leben geblieben, trotz der vollkommen erhaltenen Vitalität ist aber das Knochenstück größtenteils durch Resorption verloren gegangen. Daraus darf man schließen, daß das implantierte Knochenstück in günstigsten Fällen lebend resorbiert wird. Wenn solches in einen Knochendefekt transplantiert würde, so könnte es auch vorübergehend im Mutterboden in lebendem Zustand einheilen, würde aber schließlich doch resorbiert werden.

Knochenneubildung habe ich bei den meisten meiner Versuche konstatiert. Sie findet stets an der periostalen und medullaren Oberfläche der Epiphysenteile, ferner auf den Knochenbalken der Knochenenden und an der Wand der Markräume und der erweiterten Haversischen Kanälchen statt. Am frühesten konnte ich mich am 11 Tage alten Präparate von einer geringen Knochenauflagerung überzeugen. Man wird leicht dazu geführt, die neugebildete Knochenauflagerung auf der toten, kernlosen Knochenschicht als eine zentral abgestorbene und peripherisch lebende Schicht aufzufassen. Bei der Untersuchung mit starkem System ist aber diese neugebildete Knochenmasse von der alten abgestorbenen Schicht gewöhnlich ziemlich scharf abgegrenzt. Die Konturen sind entweder geradlinig oder zeigen vielfache Einbuchtungen in die alte Schicht. Die letztere Art der Knochen-

anlagerung geschieht meistens an der Wand der Gefäßkanälchen oder der Markräume. Auf der Oberfläche der Epiphysenteile sah ich in meinen Präparaten gewöhnlich eine knorpelähnlich aussehende, osteoide Gewebslage von unregelmäßiger, mehrschichtiger Gestalt, die Oberflächen werden von massenhaften Osteoblasten, welche ohne scharfe Grenze allmählich in die umgebenden Bindegewebszellen übergehen, überzogen. In anderen Stellen ist die neugebildete Knochenschicht schmal und gleichmäßig saumartig angelegt, die Kerne sind in einfacher Lage eingelagert und größer als die der alten Knochenzellen. Osteoblasten reihen sich auf solchem Saum in einer Reihe zierlich nebeneinander und setzen sich durch die die Knochensubstanz durchziehenden Gefäßkanälchen in die zellreiche innere Periostschicht der äußeren Oberfläche kontinuierlich fort. Merkwürdigerweise konnte ich bei keinem meiner Versuche die Neubildung auf der Oberfläche der Diaphyse konstatieren, ferner ist die Knochenauflagerung stets auf der toten Knochenschicht der Epiphyse vor sich gegangen. Diese Erscheinung möchte ich folgendermaßen erklären: die Knochensubstanz der Epiphysen ist jüngeren Ursprungs und weniger resistent gegen die durch Ablösung des Knochenstückes bedingte Anämie, stirbt leichter ab als die ältere Knochensubstanz der Diaphyse, aber die Epiphyse ist reicher an den knochenneubildenden Zellen als die Diaphyse, hat daher die Fähigkeit, osteoide Knochenauflagerung zu produzieren.

Die Resorption geschieht an einigen Stellen durch massenhaft auftretende Riesenzellen mit Lakunenbildungen. An solchen Stellen sieht man in Wucherung geratene junge Bindegewebszellen und zugleich neugebildete Gefäßkapillaren. Dieses junge Bindegewebe dringt in die Markräume und die erweiterten Gefäßkanälchen ein. Diese Art der Resorption findet häufigstens am Epiphysenteil statt. In den meisten Präparaten ist die periostale und medullare Oberfläche der Diaphyse gewöhnlich gleichmäßig und zeigt gerade Ränder, obwohl die Knochenschicht stark verdünnt erscheint. Man kann also hier die Resorption ohne Lakunenbildungen und Riesenzellen annehmen, was von Busch[1]) glatte Resorption genannt wurde.

[1]) Busch, zitiert nach Kaufmanns Lehrbuch der speziellen path. Anatomie 1907, Seite 628.

Der Epiphysenknorpel, welchen ich bei allen eingepflanzten Wirbelknochen meiner Versuchstiere gefunden habe, lebt bedeutend länger als die Knochensubstanz, aber er stirbt schließlich mit oder ohne Verkalkung ab. Das Markgewebe bleibt so lange unverändert, wie es vom umgebenden Bindegewebe durch eine Scheidewand von Knochen oder Knorpel abgetrennt liegt. An der Stelle, wo eine solche Scheidewand durch Resorption verloren ist, dringt die fibröse Gewebsmasse in die Markhöhle hinein; das Markgewebe wird dann fibrös. Im Gegensatz zu Barths Resultaten lebte das Mark bei unseren Versuchen am längsten. Jedenfalls befanden sich in die Bauchhöhle eingepflanzte Wirbelknochen unter guten Lebensbedingungen, so daß mir Olliers[1]) Annahme unbegründet schien, daß die Vitalität der verschiedenen Körpergewebe von der Ernährung durch spezifische Gefäße und spezifische Gewebsflüssigkeit abhängig ist. Denn das eingepflanzte Knochenstück blieb in der Bauchhöhle der Versuchstiere eine ziemlich lange Zeit am Leben, so daß es manchmal fast bis zur vollkommenen Resorption leben konnte.

Unsere Befunde lehren also, daß das eingepflanzte, vollkommen abgelöste Knochenstück, wenn es seine integrierenden Bestandteile (Periost und Mark)·in sich hat und mit aller Vorsicht und Schonung entnommen wird, eine lange Zeit am Leben bleiben und günstigenfalls vorübergehend mit Erhaltung der Vitalität in Knochendefekt einheilen kann. Da aber solches Stück bei meinen Versuchen keine Funktion in Anspruch nahm, so geht es natürlicherweise nach Ablauf einer Zeit allmählich unter, wenn auch eine geringe Knochenneubildung aus den miteingepflanzten Periost- und Markzellen stattfinden kann.

Meine Präparate zeigen ferner, daß jede Schädigung des Knochens vermieden werden muß, welche seine Ernährung beeinträchtigen kann. Deshalb muß erstens darauf geachtet werden, daß das Periost auf dem Knochenstück erhalten bleibt; zweitens, daß der Knochen nicht durch Meißel und Hammer mechanisch lädiert wird. Wie bekannt, wird der Knochen physiologisch vom Periost aus ernährt, daher wird die Abschabung und die Ablö-

[1]) Ollier, zitiert nach Barth, Zieglers Beiträge, Bd. 18, S. 65.

sung des Periostes das Knochenstück in seiner Vitalität schwer schädigen. Bei der Ausmeißelung des Knochenstückes entstehen feine Fissuren und zackige, unregelmäßige Ränder als unvermeidliche Folgen. Solche feinen, makroskopisch kaum sichtbaren Fissuren können entweder die ganze Ausdehnung des Stückes durchsetzen, oder häufiger auf die Ränder beschränkt sein. Außerdem wird die Bearbeitung mit Meissel und Hammer auf die feste Knochensubstanz eine heftige Erschütterung im Stücke ausüben. Durch diese Erschütterung und Fissurbildungen werden die Zellbestandteile, welche in der Knochengrundsubstanz oder in den Markräumen und Gefäßkanälchen enthalten sind, mehr oder weniger mechanisch geschädigt. Es ist also bei der Operation der Knochentransplantation, wie ich in meiner Arbeit [1]) „Über die Knochentransplantation bei ausgedehntem Diaphysendefekt der langen Röhrenknochen" erwähnt habe, eine Durchsägung der ganzen Schicht der Compacta an allen Seiten mittelst der Kreissäge und die Miteinbeziehung des Periostes und des Markes im Stücke zu empfehlen.

Das Versuchsergebnis von Bonome, daß das von Periost und Mark entblößte Knochenstück, welches im Rückenmuskel einer Ratte eingepflanzt wurde, aus seinen Knochenzellen Knochengewebe erzeugt, konnte ich bei meinen Versuchen nicht bestätigen. Denn meine Versuche ergaben, daß die Knochenzellen in der Knochensubstanz keine Neubildungskraft besitzen, sondern immer zum Zerfall neigen. Auch findet die Knochenauflagerung auf der toten Knochenschicht statt. Die Knochenneubildung muß also immer von den Periostzellen der inneren Schicht und den Markzellen aus stattfinden.

Schlußfolgerungen:

1. Ein in die Bauchhöhle transplantiertes, unversehrtes Knochenstück kann bis zum 95. Tage teilweise am Leben bleiben.

2. Solche teilweise erhaltene Vitalität des Stückes hat einen günstigen Einfluß auf die Einheilung; das Stück kommt frühzeitig zu Verwachsung mit dem umgebenden Gewebe.

3. Die Resorption des implantierten Knochenstückes geschieht gewöhnlich unter dem Auftreten von Riesenzellen und Lakunen.

[1]) Sie ist in der Deutschen Zeitschrift für Chirurgie Bd. 90 publiziert.

Es kommt aber auch eine sogenannte glatte Resorption vor; bei meinen Präparaten fand ich diese Art der Resorption besonders an der Oberfläche der Diaphyse des Stückes.

4. Die Knochenzellen selbst haben keine Fähigkeit zur Knochenneubildung. Sie geschieht stets aus Periost- und Markzellen.

5. Für die Transplantation ist die Entnahme eines Knochenstückes mit allen ernährenden Bestandteilen (Periost und Mark) zu empfehlen.

6. Der Epiphysenknorpel und das Mark leben länger als die Knochensubstanz.

VII.

Zur Frage der Regeneration in einem dauernd von seinem Zentrum abgetrennten peripherischen Nervenstumpf.

(Aus der psychiatrischen Klinik des Herrn Prof. A. Pick in Prag.)

Von

Dr. Alexander Marguliés,

I. Assistenten der Klinik.

(Hierzu Taf. IV u. V.)

Durch Jahrzehnte unbestritten brachte das Wallersche Gesetz die herrschenden Anschauungen über das Wesen der Degeneration und Regeneration des Nerven zum Ausdruck. Durch zahlreiche Versuche immer wieder bestätigt, hatte es allmählich dogmatische Bedeutung gewonnen. Und als Waldeyer im Jahre 1891 vorwiegend auf Grund der mit der Golgi-Methode ermittelten Befunde die Neurontheorie aufstellte, war neben der Lehre von der unizellulären Entwicklung der Nerveneinheiten das Wallersche Gesetz eine der Hauptstützen der neuen Lehre. Die vollkommene Abhängigkeit des Nerven von dem Zentrum, wie sie in dem Wallerschen Gesetz zutage tritt, erscheint auch ausreichend begründet in der Auffassung, daß der Nerv oder wenigstens der funktionell wichtigste Teil desselben nur ein Ausläufer der Ganglienzelle ist, der in allen seinen vitalen Eigenschaften immer von ihr abhängig bleibt. Diese anscheinend vollkommen befriedigende Erklärung hatte auch zur weiteren Folge, daß man

sich leicht darüber hinwegsetzte, daß die für die Aufstellung der Neurontheorie maßgebenden Befunde zunächst hauptsächlich nur im Zentralnervensystem erhoben worden waren, während das Wallersche Gesetz in seiner ganzen Ausdehnung, insbesondere was die Wiederherstellung betrifft, nur für den peripheren Nerven gilt. Denn Regenerationserscheinungen sind an den zentralen Nervenfasern bisher nur ganz ausnahmsweise beobachtet worden und sind keineswegs gleichzustellen der Regenerationsfähigkeit des peripheren Nerven, wo man eben Mühe hat, die Wiedervereinigung zu verhindern. Dennoch sprachen so viele Momente für einen Zusammenhang mit der Neurontheorie, daß später, als sie der allgemein herrschende Gesichtspunkt für die Auffassung des Baues und der Tätigkeit des Nervensystems geworden war, das Wallersche Gesetz, das ursprünglich ihre Stütze gewesen, nur als eine selbstverständliche Folgerung aus der Neuronenlehre aufgefaßt wurde. Und so war es nur natürlich, daß zur Zeit, als der unbedingte Glaube an die Neurontheorie durch nicht unberechtigte Einwände erschüttert war, auch die Frage der Nervendegeneration und Regeneration einer Revision unterzogen wurde. Zunächst bewiesen die Befunde Apathys[1]) von einem kontinuierlichen Verlaufe der Neurofibrillen bei wirbellosen Tieren, daß die herrschende Kontaktlehre nicht eine allgemeine Geltung in der ganzen Tierreihe besitze und die Untersuchungen Bethes[2]) und zahlreicher anderer Autoren trugen dazu bei, den Glauben an die bloße Kontiguität der nervösen Elemente sehr ins Wanken zu bringen. Durch die bekannten Versuche an Carcinus Maenas ist Bethe[3]) der Nachweis gelungen, daß, wenn auch nur vorübergehend, einfache nervöse Prozesse bei vollkommen ausgeschaltetem Einfluß des kerntragenden Teiles der Ganglienzelle ablaufen können. Beherrscht von der Anschauung, daß die Ganglienzelle weder trophisch noch funktionell jene bedeutungsvolle Rolle spiele, die ihr allgemein zuerkannt wurde, gelangte Bethe auch in seiner Auffassung der Regenerationsvorgänge im Nerven zu einer ähnlichen Stellung, wie sie sich in der alten Lehre von

[1]) Apathy, Biologisches Zentralblatt, Bd. 9 1889—1890. Mitteilungen der zoologischen Station in Neapel, Bd. 5, 1892.

[2]) Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, 1893.

[3]) Bethe, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 44, 1895.

Philipeaux und Vulpian[1]) und Schiff[2]) ausspricht. Damit war aber auch die Diskussion über das Wallersche Gesetz eröffnet. Unwidersprochen blieb zwar dessen erster, die Degeneration betreffender Teil, und ebenso herrscht auch volle Einstimmigkeit darüber, daß dauernd und vollkommen eine Restitutio ad integrum nur bei Wiedervereinigung mit dem Zentrum zustande kommt. Ein Widerspruch bestand nur über die Art, wie diese Regeneration erfolgt, ob sie die Folge einer produktiven Tätigkeit der Ganglienzelle ist, die ihre Fortsätze in den degenerierten Teil neuerdings entsendet, oder ob sich reparatorische Vorgänge in dem degenerierten Nerven selbst abspielen. Die älteren Untersuchungen waren nicht geeignet, eine Entscheidung dieser Frage zu ermöglichen, da bisher im allgemeinen zu wenig Rücksicht auf die vollständige Ausschaltung des zentralen Einflusses genommen worden war und erst Bethe[3]) nachdrücklich diesen Gesichtspunkt hervorkehrte. Die aus seinen Versuchen gewonnenen Anschauungen Bethes über das Wesen der Nervenregeneration lassen sich dahin zusammenfassen, daß bei sicher verhinderter Verbindung mit dem Zentrum wenigstens bei ganz jungen Tieren der degenerierte Nerv nach einiger Zeit eine weitgehende Wiederherstellung seiner funktionellen und morphologischen Eigenschaften zeigt, daß sonach vollkommene Regeneration auch autogen erfolgen kann.

Eine ganze Reihe von Forschern hat sich diesen Anschauungen angeschlossen. Insbesondere bekannte sich van Gehuchten[4]) als unbedingter Anhänger der autogenen Regeneration, da er an jungen Tieren nur im peripheren Stumpf eines vom Zentrum abgetrennten Ischiadicus elektrische Leitungsfähigkeit und gleichzeitig das Vorhandensein markhaltiger Fasern gefunden hatte, während eine Schmerzleitung nur vom zentralen Stumpf aus konstatiert wurde. Markhaltige Nervenfasern im peripheren Stumpf eines N. medianus, aus dem ein 17 cm langes Stück reseziert worden war, fand auch Durante[5]). Auch Bar-

[1]) Philipeaux und Vulpian, Compt. rend. Acad. scienc., Paris 1895.
[2]) Journal de la Physiol., Vol. 3, 1860.
[3]) Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiolgie des Nervensystems. Leipzig 1903.
[4]) Van Gehuchten, Nederl. Tijdschrift. voor Geneeskunde, 1905.
[5]) Durante, Nouvelle Iconographie de la Salpétriére, 1905.

furth[1]) nimmt bei seinen Versuchen an jungen Axoloteln, Fröschen und Hunden eine autogene Regeneration an. Durch interessante Versuche an jungen Hunden, von denen einer am Leben blieb, gelangt Raimann[2]) ebenfalls zu den gleichen Anschauungen. Raimann exzidierte das untere Rückenmarksende mit dem größten Teil der Spinalganglien und fand im Ischiadicus sicher Markscheiden und im Muskel motorische Endplatten. Lapinsky[3]) erhielt im peripheren Stumpf durchschnittener Nerven stets nach einigen Wochen regenerierte Nervenfasern von verschiedenem Entwicklungsgrad, die niemals die typischen Scheiden oder elektrische Erregbarkeit zeigten und sich nach 8—11 Monaten wieder zurückbildeten. Nach Modena) ist der Grad der bei jungen Tieren erreichten autogenen Regeneration ein größerer als bei älteren, erwachsenen Tieren.

Aber auch gegen die autogene Regeneration trat eine ganze Reihe von Untersuchern auf, und zwar nicht so sehr in der Weise, daß sie die Anschauungen Bethes, die ihnen als Anhänger der Neurontheorie von vornherein als unhaltbar galten, bekämpften, sondern mehr dadurch, daß sie durch neue Experimente die Beweiskraft der Versuche Bethes zu erschüttern trachteten.

Münzer und Fischer[4]) untersuchten das Bindegewebe zwischen peripheren und zentralen Stumpf des durchtrennten Nerven und fanden, daß sich in diesem markhaltige Nervenfasern nachweisen lassen, wenn solche auch im peripheren Stumpfe gefunden wurden. Münzer schließt daraus, indem er die Zuverlässigkeit der Betheschen Methode einer absoluten Isolierung bezweifelt, daß autogene Renegeration dadurch vorgetäuscht wird, daß diese verbindenden Fasern übersehen wurden. Langley und Anderson[5]) konnten in einer geistreichen Versuchsanordnung durch elektrische Reizung nachweisen, daß in ihren Fällen durch die Haut- und Muskelnerven der Umgebung eine Verbindung des peripheren Ischiadicusstumpfes mit dem

[1]) Barfurth, Anatomischer Anzeiger, 1905.
[2]) Raimann, Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie, 1905.
[3]) Lapinsky, Dieses Archiv, Bd. 181, 1905.
[4]) Münzer und Fischer, Neurologisches Zentralblatt, 1906.
[5]) Langley und Anderson, Journal of Physiology, vol. 29. u. vol. 31.

Zentrum hergestellt war. Lugaros[1]) Experimente richten sich vorwiegend gegen den Versuch Raimanns. Lugaro entfernte nach Eröffnung des Wirbelkanals alle vorderen und hinteren Wurzeln mitsamt den Spinalganglien des unteren Rückenmarksabschnittes und fand in dem durch Ausreißen und Durchschneidung isolierten Ischiadicus weder histologisch noch funktionell Anzeichen von Regeneration. Peroncito[2]) nimmt ebenfalls auf Grund der Untersuchung des zwischen zentralem und peripherem Stumpfe gelegenen Gewebes an, daß die im peripheren Stumpf vorhandenen Fasern vom Zentrum eingewachsen seien. Ramon y Cajal[3]), auf dessen ursprünglichen Untersuchungen ja wesentlich die Neurontheorie aufgebaut wurde, steht dementsprechend durchaus auf dem Boden der Auswachsungstheorie. Er beschreibt an seinen Präparaten, die er mit seiner Fibrillenmethode an durchschnittenen Nerven junger Kaninchen gewonnen, ungemein zahlreiche Sprossen am Ende des zentralen Stumpfes gelegen mit freien, kolbenförmigen, distal gerichteten Wachstumskeulen. Erst wenn die ziemlich regellos auswachsenden Fasern den peripheren Stumpf treffen, löst sich das Fasergewirr auf und ordnet sich zu regelmäßig verlaufenden Fibrillen um. Aber auch in dem peripheren Stumpfe selbst finden sich die kolbenförmigen Enden der Fasern, woraus Ramon y Cajal schließt, daß sie hier in der gleichen Weise weiterwachsen, wie es am zentralen Stumpfe und in der Verbindungsstrecke der Fall war.

Wie diese kurze Literaturübersicht ergibt, stehen gegenwärtig in der Frage der Nervenregeneration zwei Ansichten schroff, und wie es scheint, unversöhnlich einander gegenüber. Auf der einen Seite die Anhänger der Neurontheorie, welche die Regeneration lediglich als eine Folge der neuerweckten produktiven Tätigkeit der Ganglienzelle ansehen, auf der anderen Seite die Verfechter der Lehre von der autogenen Regeneration, welche glauben, daß die Wiederherstellung des degenerierten Nerven wesentlich durch die Tätigkeit der dem peripherischen Nerven von Anbeginn zu-

[1]) Lugaro, Neurologisches Zentralblatt, 1905.

[2]) Peroncito, Bolletino della soc. med. chir. di. Pavia, 1905.

[3]) Ramon y Cajal, Trabayos del labor. de investig. biol. de la Univers. de Madrid, 1905.

gehörigen „Nervenzellen", der sog. Schwannschen Zellen, auch bei vollkommen ausgeschalteter Einflußnahme der Ganglienzelle erfolgt.

Diese Anschauungen scheinen mit der allgemeinen Auffassung von der Genese des Nerven in Widerspruch zu stehen.

Aber auch auf dem entwicklungsgeschichtlichen Gebiete begann in den letzten Jahren ein Umschwung der Anschauungen. Hier hatte eigentlich schon seit langem die Lehre von Bidder und Kupfer[1]), His[2]) und seinen Nachfolgern, daß die Nerven sich zunächst als zellenlose Ausläufer der embryonalen Ganglienzelle (Neuroblast) entwickeln, Widerspruch erfahren. Eine ganze Reihe von älteren und neueren Forschern (Balfour[3]), Dohrn[4]), Beard[5]), Schultze[6]) u. a.). vertraten den Standpunkt der multizellulären Bildung des Nerven aus Zellketten, die der Anlage des Medullarrohres entstammen. Diese beiden gegensätzlichen Anschauungen über die Entwicklung des Nerven entsprechen auch dem Gegensatz in der Auffassung über das Wesen der Nervenregeneration. Die Anhänger der Lehre der Regeneration durch die Tätigkeit der Ganglienzelle berufen sich selbstverständlich auf die Lehre von dem Auswachsen zellenloser Fortsätze der Neuroblasten, die Vertreter der autogenen Regeneration beziehen sich auf die Zellkettentheorie und sehen das maßgebende Moment für die Wiederherstellung des degenerierten Nerven in der Tätigkeit der sogenannten Schwannschen Zellen. Nun läßt sich allerdings gegen eine derartige unbedingte Analogie der gegründete Einwand erheben, daß die erste Entwicklung des Nerven sich doch unter ganz anderen Bedingungen vollzieht als die Regeneration des vollentwickelten Nerven. Jene vollzieht sich in bestimmter Korrelation mit gleichfalls in Entwicklung begriffenen Geweben, diese erfolgt in einem degenerierten Organ, das in Zusammenhang

[1] Bidder und Kupfer, Untersuch. über die Textur des Rückenmarks und die Entwicklung seiner Formelemente, Leipzig 1857.

[2]) His, Archiv f. Anatomie und Physiologie, Vol. 2, 1879.

[3]) Balfour, Journal of Anat. und Physiol., vol. 2, 1877.

[4]) Dohrn, Mitteilung. der zoologischen Station in Neapel, Bd. 10, 1891, Bd. 15, 1901.

[5]) Beard, Anatomischer Anzeiger, Bd. 7, 1892.

[6]) Schultze, Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. 66, 1905.

steht mit Geweben, die ducrh längere Zeit trophisch in Abhängigkeit von der Funktion des unverletzten Nerven gestanden. Die erste Bildung von Nervenfasern geht unter allen Umständen von wenig differenzierten embryonalen Bildungszellen aus, während der Anstoß zur Regeneration von Zellen erfolgen soll, die ihre einfache embryonale Natur verloren und eine ungemein hohe Differenzierung erfahren haben. Ganz besonders ist schon rein morphologisch der Unterschied augenfällig zwischen einem embryonalen Neuroblasten und der strukturell so hoch organisierten Ganglienzelle des reifen Tieres. Dazu kommt noch, daß diese Ganglienzelle niemals irgendwelche Zeichen einer produktiven Tätigkeit, weder für ihre eigene Vermehrung, noch für den Wiederersatz zugrunde gegangener anderer Ganglienzellen, noch endlich für die Regeneration von Fasern des zentralen Nervensystems erkennen läßt. Ich halte gerade das letzte Moment für besonders wichtig, da das in dieser Beziehung vollkommen differente Verhalten der zentralen und peripheren Nervenfasern von vornherein den Gedanken nahelegt, daß es durch den differenten Bau beider bedingt ist. Selbstverständlich ist dabei in erster Reihe an das Vorhandensein Schwannscher Zellen im peripheren Nerven und das Fehlen derselben im zentralen zu denken. Dieser Gegensatz in Bau und Regenerationsfähigkeit bildet auch einen absolut stichhaltigen Einwand gegen alle Formen von Neurontheorie, gleichgültig, ob man auf dem Boden der alten Neuronlehre im Sinne des Kontaktes gleichartiger Nerveneinheiten steht oder für sich neue zu bilden versucht, indem man, von dem unaufhaltsamen Fortschritte der Erkenntnis gezwungen, von der alten Lehre zu retten versucht, was noch zu retten ist. Nun kann allerdings der gleiche Einwand, den ich gegen eine unbedingte Analogie zwischen Ganglienzelle und embryonalen Neuroblasten gemacht habe, auch gegen eine ähnliche Analogie zwischen embryonalen Zellketten und den Schwannschen Zellen erhoben werden, aber doch nicht in dem gleichen Maße. Während die Ganglienzelle durch keine morphologischen Zeichen die ihr zugewiesene Rolle als Erzeugerin neuer Nervenfasern verrät, zeigen die zelligen Elemente des peripherischen Nerven eine ganz außerordentliche Vermehrungsfähigkeit an Masse und Zahl und entfalten bestimmt eine produktive Tätigkeit im Sinne von Gewebsneubildung.

Diese Tätigkeit der Schwannschen Zellen ist eigentlich niemals bestritten worden, fraglich war nur ihr Resultat entsprechend der Stellung der Autoren, die sich mit dem Studium dieser Frage befaßten.

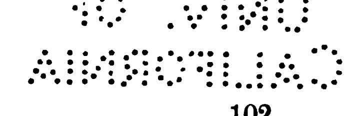
Es handelte sich darum, zu entscheiden, führt diese Tätigkeit zur Bildung eines typischen, vollwertigen, markhaltigen Nerven, oder liefern sie ein vom nervösen Gewebe grundsätzlich verschiedenes Produkt.

Letztere Ansicht war dadurch gestützt, daß man lange Zeit die Schwannschen Zellen für akzessorische, mesodermale Gebilde hielt, die nur sekundär der Nervenfaser angelagert sind. Diese Anschauung ist jetzt fast allgemein aufgegeben worden, und immer mehr hat sich gerade in der letzten Zeit die Auffassung Bahn gebrochen, daß die Zellen der peripherischen Nerven (Schwannsche Zellen der Autoren) ektodermalen Ursprungs sind und der Ganglienanlage entstammen. Insbesondere hat Kohn[1]) die allmähliche Umgestaltung der Zellen der Ganglienanlage zu den langgestreckten Nervenfaserzellen (Neurocyten) für die hintere Wurzel nachgewiesen und dadurch wahrscheinlich gemacht, daß die Nervenfaserzellen überhaupt nervöse Elemente seien. Der endgültige Umschwung in den Anschauungen über die Natur der Schwannschen Zellen ist durch die nachgelassene Schrift Köllikers[2]) markiert, in der er sich mit aller Entschiedenheit von seiner früheren Ansicht lossagt und rückhaltlos für die ektodermale Natur dieser Zellen ausspricht.

Da nun die Schwannschen Zellen unbestritten nach der Durchschneidung des Nerven eine Tätigkeit im Sinne von Gewebsproduktion entfalten, und da sie nach der fast allgemein akzeptierten Ansicht von embryonalen Nervenzellen abstammen, so erschien es mir notwendig, mich aus eigener Anschauung davon zu überzeugen, was diese Zellen aus eigener Kraft zu leisten vermögen, und voraussetzungslos zu untersuchen, welcher Art das von ihnen gelieferte Gewebe sei.

Es ist ja von vornherein anzunehmen, daß es sich um ein eigenartiges, spezifisches Gewebe handelt, denn immer bleibt der degenerierte Stumpf als besonderes Gebilde deutlich erkennbar und ist von seiner Umgebung so leicht zu unterscheiden, daß der Chirurg

[1]) Kohn, Anatomischer Anzeiger, Ergänzungsheft, Bd. 27, 1905.
[2]) Kölliker, Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie, Bd. 82, 1905.



noch nach Jahren diesen peripheren Stumpf aufzufinden und mit dem Zentrum zu vereinigen vermag.

Meine Versuche, über die ich nachstehend berichten will, galten demnach zunächst der Analyse des Gewebes, das den dauernd von seinem Zentrum losgelösten peripheren Nervenstumpf aufbaut.

Ich habe zu diesem Zwecke an älteren Kaninchen den Ischiadicus durchschnitten und ein etwa 2 cm langes Stück dieses Nerven reseziert, wodurch, wie sich später zeigte, ausnahmslos der Zweck, eine spontane Wiedervereinigung zu verhindern, erreicht wurde. Unter Anwendung der entsprechenden Kautelen gelang es stets, einen aseptischen Wundverlauf zu erzielen.

Diese Tiere wurden in entsprechenden Zeitabständen von 1 bis 240 Tagen getötet, der Nerv unmittelbar nach der Tötung herausgenommen und Stücke sowohl aus dem peripherischen als aus dem zentralen Stumpfe, teils in $\frac{1}{2}$ prozentiger Osmiumsäure, teils in Zenkerscher Flüssigkeit, teils in 5prozentiger Kalium-Bichromat-Lösung fixiert. Von den so behandelten Stücken wurden entweder Zupfpräparate angefertigt, oder sie wurden in Paraffin eingebettet und in Schnittserien zerlegt. Von Färbemethoden kamen für die in Kalium-Bichromat und Zenker fixierten Stücken sowohl bei Schnitt- als auch bei Zupfpräparaten in Anwendung die Kernhämatoxylinfärbung, ferner Färbung mit Ammoniakkarmin, Cochenillealaun, mit Pikrofuchsin nach van Gieson und Anilinblau nach Stroebe. Außerdem wurden Zupfpräparate nach der Marchimethode hergestellt.

Schon am 2. Tage zeigen sich deutliche Veränderungen im peripherischen Teile des durchschnittenen Nerven. Im allgemeinen sind wohl noch die einzelnen Fasern in ihren ursprünglichen Dimensionen deutlich erhalten, und die Mehrzahl derselben zeigt nach der oben erwähnten Behandlung keine deutlichen Veränderungen, weder am Achsenzylinder, noch an der Markscheide. Dagegen finden sich an einer kleineren Zahl der nach Marchi behandelten Fasern vereinzelt kleine schwarze Tropfen an der Markscheide und manchmal eine perlschnurartige Verdickung einzelner Fasern mit diskontinuierlichem Zerfall des Achsenzylinders, der an einzelnen Stellen seines Verlaufes zerklüftet und nur als korkzieherartig gewundenes Fragment nachweisbar ist, im größten Teil seines Verlaufes aber wie normal aussieht. Bei einer übersichtlichen Betrachtung des ganzen Bildes gewinnt man den Eindruck einer geringen Vermehrung der übrigens in ihrer Form durchaus unveränderten Kerne der Schwannschen Scheiden.

Am 3. Tage sind die Veränderungen im peripherischen Stumpf allenthalben deutlicher und weiter vorgeschritten. Man sieht wohl noch markhaltige Fasern von normalem Aussehen, doch ist ihre Zahl beträchtlich geringer als am vorgehenden Tage. Vorwiegend sind es schwächere Fasern, die noch normal konfiguriert sind, während die Fasern gröberen Kalibers alle mehr oder weniger schwere Formveränderungen zeigen. Sehr zahlreich finden sich jetzt Fasern in der beschriebenen, perlschnurartigen Form, die dadurch entsteht, daß sich, durch schmälere Verbindungsstücke zusammenhängend, kolbige Auftreibungen in ziemlich regelmäßigen Abständen im ganzen Verlaufe der Faser bilden. Außerdem sieht man recht zahlreich und deutlich amyeline Nervenfasern; anscheinend sind es dieselben, die im unverletzten Nerven immer nachweisbar sind, nur treten sie jetzt infolge der geschilderten Veränderungen der Markfasern deutlicher hervor als gewöhnlich. Ebenfalls deutlicher und häufiger tritt der diskontinuierliche Zerfall des Achsenzylinders in die Erscheinung. Man sieht in der Mitte der größten Zahl von Fasern häufig kurze leere Zwischenräume, dazwischen die korkzieherartig gewundenen Fragmente, manchmal auch nur blasse, schlecht färbbare, verdickte, vielfach schollig zerklüftete Zerfallsprodukte und dann wieder nach kurzen Zwischenräumen, in denen jede Spur von Achsenzylindern fehlt, Achsenzylinder von anscheinend normalem Aussehen. Die Markscheiden haben größtenteils ihren Kontur erhalten, doch zeigen sie vielfach in regelmäßigen Abständen gelagerte, mit Osmium (nach Marchi) schwarzgefärbte, kleine Kügelchen etwa in der Größe eines roten Blutkörperchens. Ganz besonders auffallend ist die Vermehrung der Schwannschen Kerne von sonst normaler elliptischer Form. Sehr häufig trifft man an den Rändern der Fasern zwei oder drei Kerne dicht aneinander gelagert. In dem die Fasern umgebenden Bindegewebe zeigen sich gelegentlich kleine, runde Lymphocyten in sehr geringer Zahl.

Auch am 4. Tage haben die Veränderungen im eben beschriebenen Sinne weitere Fortschritte gemacht. Nur gering ist die Zahl schwächerer Fasern von annähernd normalem Aussehen und weit überwiegend die Fasern mit kolbigen Auftreibungen und ganz außerordentlich vermehrten Kernen. Die blassen Auftreibungen sind reichlich von Detritus erfüllt, der an Marchi-Präparaten zum Teil mit Osmium schwarz gefärbt wird, häufig sieht man auch nach Achsenzylinderfärbungen in der Mitte der verdickten Faserpartien blasse korkzieherartige Gebilde von ganz gleicher Form, wie sie früher beschrieben wurde. Auffallend scharf erscheint die ganze Faser konturiert, so daß man den Eindruck einer beträchtlichen Verdickung der Schwannschen Scheiden gewinnt. In den schmäleren Verbindungsstücken hat der Achsenzylinderzerfall weitere Fortschritte gemacht, die einfach protoplasmatischen Zwischenräume sind zahlreicher und größer geworden, und dementsprechend die korkzieherartigen Achsenzylinderreste kürzer, aber auch noch mehr zerfallen als früher. Auch die Kerne haben noch bedeutend an Masse und Zahl zugenommen, gelegentlich sieht man recht deutlich Zerteilungsfiguren an ihnen, aber doch auffallend selten und ganz vereinzelt, trotz der enormen Vermehrung und trotzdem für ihren Nachweis geeignete Fixierungsmethoden in Anwendung gezogen wurden. Die Kerne

selbst liegen größtenteils parallel zur Längsrichtung der Faser, in ihrer Mitte oder meist am Rande und sind langgestreckt elliptisch, aber länger und breiter als normal. Nur an den aufgetriebenen Stellen liegen sie quer zur Faserrichtung, indem sie halbmondförmig die Pole der Auftreibungen umfassen.

Am 6. Tage sind normale Fasern nur in sehr geringer Zahl nachweisbar. Das Bild des peripherischen Nerven zeigt jetzt größtenteils Fasern mit elliptischen, kolbenförmigen Anschwellungen, die mit Detritus angefüllt und deren Kerne quergestellt sind. Auffallend verdünnt sind aber stellenweise die Verbindungsstücke zwischen solchen breiten Kolben. Während früher gerade diese Verbindungsstücke, wenn auch verändert, so doch noch kenntlich die Form der früheren Nervenfaser erhalten hatten, bestehen sie jetzt größtenteils aus dünnen protoplasmatischen Bändern, welche in ihrem ganzen Verlaufe von längsgestellten Kernen besetzt sind.

Am 8. und 9. Tage zeigen sich viel weniger Achsenzylinderfragmente, häufig sind sie nur als kleine punktförmige Gebilde in der Mitte der Fasern nachzuweisen. Die Kerne der Fasern sind vielfach noch größer und ganz besonders im Breitendurchmesser verdickt; sie sind jetzt größtenteils in die Mitte der Faser gerückt und zeigen in ihrer Lage nicht mehr die frühere regelmäßige Anordnung, sondern sind, namentlich in den kolbigen Auftreibungen, vielfach quergestellt; überall dort, wo die Kerne freier liegen, sind sie entschieden voluminöser als an den Stellen, wo sie mehr regelmäßig in Reihen angeordnet und parallel zur Richtung der Faser gestellt sind. Mehrfach beobachtet man in diesem Stadium, entweder ganz isoliert oder als Verbindungsstück zwischen den blasig aufgetriebenen Stellen, einfache protoplasmatische Bänder, die in regelmäßiger Folge mit längsgestellten elliptischen Kernen dicht besetzt sind.

Am 11. Tage ist ungefähr der Höhepunkt der degenerativen Erscheinungen im peripheren Stumpf erreicht. An Marchi-Präparaten erscheinen die Fasern der ganzen Länge nach von größeren und kleineren schwarzen oder aschgrauen, konzentrisch geschichteten, meist kugeligen Massen erfüllt; ganz besonders deutlich treten durch die zahlreich eingelagerten schwarzen Schollen die Auftreibungen hervor. Achsenzylinder, die auch nur für kurze Strecken noch annähernd normales Aussehen zeigen, finden sich nur ganz vereinzelt, aber auch die veränderten Achsenzylinderfragmente sind selten deutlich, im großen und ganzen finden sich nur Fasern mit durchweg gegen die Norm verändertem Aussehen, aber der parallelfaserige, in gewissem Sinne regelmäßige Bau des ganzen Gebildes ist unverkennbar, und überall hebt sich das umgeformte Nervengewebe in Form und Farbe deutlich von dem umgebenden, übrigens anscheinend auch vermehrten wellenförmigen Bindegewebe ab. Zahlreicher noch als in den unmittelbar vorangehenden Stadien trifft man schmale, protoplasmatische Bänder mit elliptischen, in regelmäßigen, aber kurzen Abständen längsgestellten Kernen, die zum Teil noch jetzt eine ganz kontinuierliche Faser bilden oder Auftreibungen verbinden, in denen dann noch immer Massen von Degenerationsprodukten eingelagert sind. Die Kerne sind in diesen schmalen Fasern, die sonst keine weitere, deutliche Struktur erkennen lassen, so dicht angeordnet, daß sie höchstens um eine Kernlänge voneinander getrennt sind, und an einzelnen

Stellen, namentlich in der Nähe der verdickten Stellen, einander beinahe berühren. Die Kerne haben in den schmalen Fasern eine regelmäßig längliche, elliptische Form, und nur innerhalb der kolbigen Auftreibungen sind sie etwas unregelmäßiger geformt und liegen häufig, in Gruppen angeordnet, regellos durcheinander, aber auch hier zeigt sich schon wiederholt ihre Tendenz, sich längs, parallel zur Faserrichtung anzuordnen.

Am 18. Tage sind die als Zerfallerscheinungen zu deutenden Veränderungen in entschiedenster Abnahme begriffen. Namentlich an Marchi-Präparaten sieht man schon lange Strecken ganz frei von schwarzen Schollen; aber auch in den Auftreibungen, wo sich noch am deutlichsten Zeichen des Zerfalls nachweisen lassen, sind sie geringer als früher, man sieht auch da kaum mehr grobe Schollen, sondern überwiegend feine, staubförmige, schwarze Massen. Achsenzylinderfragmente sind auch in den Auftreibungen selbst weniger zahlreich und schmäler als früher. Im ganzen überwiegen jetzt die schmalen protoplasmatischen Bänder mit den längsgestellten elliptischen Kernen.

Am 39. Tage gewinnt man bei einem Gesamtüberblick noch mehr den Eindruck eines Gewebes, das sich vorwiegend aus den schmalen, protoplasmatischen kernreichen Fasern zusammensetzt; aber man trifft noch immer die beschriebenen Verdickungen, doch sind sie zum Teil jetzt schmäler und die in ihrer Mitte liegenden Kerne überwiegend längsgestellt, allerdings sind auch noch immer breitere, mehr blasige Auftreibungen deutlich mit regellos längs und quer gerichteten, gruppenweise angeordneten Kernen.

Am 50. Tage zeigt sich das Bild nahezu in der gleichen Weise, wie in dem eben beschriebenen Stadium, nur treten die Auftreibungen vielleicht noch etwas mehr an Zahl zurück, insbesondere die blasig gequollenen Stellen mit Detritus gefüllt und regellos gelagerten Kernen.

Sehr schön ergänzt und erläutert die Verhältnisse, die sich in der beschriebenen Weise entwickelt haben, ein Querschnitt, der durch den peripheren Stumpf am 60. Tage nach der Durchschneidung angelegt wurde. Hier ist schon beim ersten Blick deutlich, daß es sich um ein Gewebe handelt, das in seiner Anordnung einem Nerven vollkommen gleicht. Insbesondere sieht man überall ein Perineurium, das eigentliche, spezifische Gewebe in Bündeln angeordnet, die durch ausstrahlende Septa von faserigem Bindegewebe gegeneinander abgegrenzt sind. Die Bündel selbst erweisen sich zusammengesetzt aus Ringen verschiedener Größe, die Mehrzahl, deren Umfang ungefähr der Größe des Durchschnittes einer dünneren Nervenfaser entspricht, lassen keine weitere Struktur erkennen. Sie stellen sich als kleine, oft kernhaltige Felderchen, als die Querschnitte der protoplasmatischen, dünnen, kernreichen Fasern dar.

Am 70. Tage wird das Gewebe fast nur von den dünnen protoplasmatischen Faserstreifen gebildet; die kolbigen Auftreibungen sind nicht nur seltener, sondern jetzt durchwegs zylindrisch langgestreckt mit nur längsgestellten Kernen und noch vielfach mit streifenartig angeordneten Massen gefüllt. Die Kerne der „Bandstreifen" sind elliptisch, langgestreckt und schmal, und der ganze Streifen macht durchaus den Eindruck eines Zellsyncytiums. Im auffallenden Gegensatz zu früher sind die Kerne, trotz ihrer noch immer beträcht-

lichen Zahl, nicht mehr so dicht aneinander gelagert, was wohl dafür sprechen dürfte, daß die ganzen Stücke in die Länge gewachsen sind, ohne daß die Kerne sich entsprechend weiter vermehren. Auch in der Folgezeit tritt eine Änderung des Bildes nur noch insofern ein, als die mit Degenerationsprodukten gefüllten kolbigen Anschwellungen immer mehr abnehmen. Nach dem 100. Tage sind sie dann ganz verschwunden, und die Struktur des peripheren Stumpfes bleibt von da ab bis zum 240. Tage, dem letzten von mir untersuchten Stadium, unverändert gleich, immer nur einzig aus den parallel verlaufenden, kernreichen, schmalen, protoplasmatischen Fasern, die in Bündeln angeordnet verlaufen, zusammengesetzt.

Ein Längsschnitt von einem Stück des 100. Tages läßt diese Anordnung schon deutlich erkennen. Nur hie und da noch eine kolbige Auftreibung, sonst überall das gleichmäßige, faserige Gewebe, das überall deutlich von dem umgebenden Bindegewebe zu unterscheiden ist, durch die parallele Anordnung, die regelmäßigen, langgestreckten, längsgestellten Kerne, den geraden Verlauf und die Dicke der Fasern und endlich auch dadurch, daß sie ganz speziell an van Gieson-Präparaten viel heller gefärbt erscheinen, als das leuchtend rote Bindegewebe.

Die vorstehenden Befunde zeigen im großen und ganzen eine volle Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Forschungen und entsprechen ganz besonders den Beschreibungen der Degenerationsvorgänge im peripherischen Nervenstumpfe, die v. Bügner[1]) und neuerdings Lapinsky[2]) gegeben haben. Sie erbringen ferner die neuerliche Bestätigung, daß für das erwachsene Tier das Wallersche Gesetz in seiner allgemeinen Fassung gilt, daß nämlich in dem distalen Stumpf eines peripheren Nerven nach der Durchschneidung Degenerationserscheinungen eintreten und eine vollkommene Wiederherstellung dieses Nerventeiles zu einem vollwertigen markhaltigen Nerven nicht erfolgt, wenn eine Wiedervereinigung mit dem Zentrum dauernd verhindert ist. Aber damit sind m. E. die Gesichtspunkte, die sich aus dem Studium meiner Präparate ergeben, nicht erschöpft, vielmehr erscheinen sie mir geeignet, Aufschlüsse zur Klärung der von mir früher aufgeworfenen Frage zu geben, welcher Art das Gewebe ist, das den dauernd isolierten Nerven konstituiert, und wie die Vorgänge zu deuten sind, die zur Bildung dieses Gewebes führen. Die Frage geht im Sinne meiner einleitenden Ausführungen dahin, ob es sich um Regenerations- oder Degenerationsprozesse handelt.

[1]) v. Bügner, Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Bd. 12, 1901.

[2]) Lapinsky, a. a. O.

Unter Degeneration lassen sich allgemein pathologisch nur Prozesse verstehen, die unter Zerfallserscheinungen zu einer Nekrose des spezifischen Gewebes und dann häufig zum Schwund des spezifischen Gewebes führen und danach den Ersatz durch eine andere Gewebsart, in der Regel faseriges Bindegewebe, zur Folge haben, oder es handelt sich um regressive Veränderungen, deren Endresultat ebenfalls die Umwandlung in ein ganz andersartiges Gewebe, z. B. Fett, Amyloid usw., ist. Diese Kriterien der Degeneration treffen aber nur für Reaktion jener Nervenelemente zu, die man übereinstimmend als Träger der eigentlich nervösen Funktionen auffaßt. Es zerfällt der Achsenzylinder und schwindet vollkommen, und ebenso verschwindet die Markscheide unter den bekannten, oft beschriebenen Degenerationserscheinungen. Dagegen bleiben die Kerne der sogenannten Schwannschen Zellen nicht nur erhalten, sondern sie zeigen unmittelbar nach der Nervendurchschneidung von allem Anfang an eine ganz bedeutende Zunahme an Masse und Zahl, ihr Protoplasma nimmt reichlich zu, und endlich bilden sie ein langgestrecktes Syncytium, das einen ganz charakteristischen, spezifischen Bau zeigt. Dabei kann man sich leicht überzeugen, daß die Tätigkeit kleiner Rundzellen niemals eine nennenswerte Rolle bei der Umgestaltung des Gewebes spielt, und schon dadurch stellt sich der ganze, beobachtete Prozeß im Sinne Schiffs als Allotrophie im Gegensatz zu der früher angenommenen Atrophie dar. Daß das von den Schwannschen Zellen gebildete Gewebe nicht als Bindegewebe aufgefaßt werden kann, dafür spricht zunächst schon der Umstand, daß eben diese Zellen, neueren embryologischen Forschungen zufolge, zweifellos der Ganglienanlage entstammen, daß sie, von Anfang an der Nervenfaser angelagert, direkt von jenen Nervenzellen stammen, die bei der ersten Entwicklung des Nerven eine wichtige Rolle spielen. Aber auch schon rein morphologisch unterscheidet es sich von Bindegewebe. Es besteht aus ziemlich breiten, protoplasmatischen Bändern mit regelmäßig in fast gleichen Abständen gelagerten, längsgestellten, elliptischen Kernen, ist in Bündeln angeordnet und auch durch seine Farbreaktion deutlich unterscheidbar. Es ist demnach das Gewebe, das beim erwachsenen Tiere den dauernd von seinem Zentrum losgelösten Nerven konstituiert, nach Bau, Anordnung und Farbreaktion von mesodermalem Binde-

gewebe unterschieden und genetisch als nervöses Gebilde aufzufassen. Ganz besonders aber wird dies deutlich durch einen Vergleich mit dem Bilde des embryonalen Nerven. (Siehe Fig. 8 Taf. V.) Beide Gewebe sind zusammengesetzt aus parallel gestellten, längsverlaufenden Fasern mit zahlreichen, ebenfalls längsgerichteten Kernen. Selbstverständlich bestehen trotz dieser typischen Übereinstimmung im einzelnen kleinere Abweichungen; die Fäserchen des embryonalen Nerven sind zarter, feiner als die protoplasmatischen „Bandfasern" des dauernd isolierten, die Kerne sind dort, wie embryonale Kerne überhaupt, voluminöser und granuliert, hier mehr schmal elliptisch und homogen. Aber trotz dieser Abweichung ist die prinzipielle Übereinstimmung so groß, daß ich nicht anstehe, das nervöse Gewebe, das aus parallel und längsverlaufenden Fasern mit zahlreichen längsgestellten Kernen besteht, als die typische Form eines Nerven zu bezeichnen, der aus irgendwelcher Ursache seine spezifische Funktion nicht ausüben kann. In der Tat entwickelt sich der embryonale Nerv, sobald seine funktionelle Inanspruchnahme erfolgt, sehr rasch zum Bilde des vollwertigen, markhaltigen Nerven. Ähnlich ist z. B. der Opticus neugeborener Katzen noch marklos und wird erst nach Eröffnung der Lidspalte markhaltig. Diese „Markreifung" kann durch künstliche, vorzeitige Öffnung der Lidspalte beschleunigt werden (Ambronn und Held[1]). Ebenso sehen wir, daß der sogenannte degenerierte Nerv seine frühere Ausbildung wieder erhält, sobald ihm durch die Verbindung mit dem Zentrum die Möglichkeit einer Funktion geboten wird. Es besteht somit eine weitgehende Analogie in Funktion und Ausgestaltung zwischen embryonalen und isolierten Nerven, und diese Analogie eröffnet uns auch einen weiteren Einblick in die eigentliche Natur der Nervendegeneration und Regeneration. Sowie beim Nerven in der ersten Entwicklung sich die formbildenden Momente in Wachstumsreize und funktionelle Reize scheiden lassen, so vollzieht sich die Degeneration und Regeneration des reifen Nerven unter Einfluß des Ausfalls beziehungsweise des Wiedereintritts der funktionellen Inanspruchnahme einerseits und der Tätigkeit der Nervenfaserzellen anderseits. Diese bilden durch Vermehrung und Massenzunahme ein neues, spezifisches Gewebe, welches so

[1]) Ambronn und Held, Archiv für Anatomie und Entwicklungsgeschichte, 1896.

lange unfertig bleiben muß, als ihm die funktionellen, differenzierenden Reize zur Ausgestaltung fehlen.

Im Einklange mit den Anschauungen Durantes[1]) deute ich die Vorgänge so, daß, abgesehen von den durch das Trauma an der Verletzungsstelle selbst gesetzten Veränderungen, der Zerfall und Schwund der nervösen funktionierenden Strukturelemente Achsenzylinder und Markscheide eben durch den Ausfall der Funktion hervorgerufen werden. Gleichzeitig aber entfalten die peripherischen Nervenfaserzellen eine produktive Tätigkeit, sie vermehren sich, formen die zerfallenen Nervenbestandteile zu einem protoplasmatischen Gebilde um und bilden endlich ein syncytiales, faseriges, kernreiches Gewebe, das eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem embryonalen Nerven besitzt. Mit dieser Tätigkeit der Nervenfaserzellen ist auch das Maximum dessen erreicht, was wir entsprechend unseren biologischen Anschauungen von der ihnen innewohnenden Regenerationskraft allein erwarten konnten. Angeregt durch den vom Ausfall der Funktion bedingten Zerfall können sie ohne jeden funktionellen Reiz ihre Tätigkeit eben nur bis zu einem Grade entfalten, der der einfachen Wachstumsenergie ihrer Mutterzellen im embryonalen Stadium entspricht. Aus eigener Kraft liefern sie ein Gewebe, das alle Bedingungen in sich trägt, sich nach erfolgter Verbindung mit dem Zentrum, nach funktioneller Inanspruchnahme zu einem typischen, markhaltigen Nerven weiter auszubilden.

Mit dieser Auffassung ist auch die Stellung zu den beiden herrschenden Anschauungen, sowohl zur Lehre von der Regeneration des Nerven durch neuerliches Auswachsen von Fortsätzen der Ganglienzelle, als auch zur autogenen Regeneration genau gegeben. Es kommt unter allen Umständen autonom auch ohne Einfluß der Ganglienzelle zu einer Regeneration, aber sie ist unvollständig und sie bedarf zur vollen Ausbildung der typischen Nervenform der funktionellen Inanspruchnahme. Das Nervenstück muß, um eine volle Ausbildung zu erlangen, wieder in seinen Funktionskreis eingeschaltet werden. Die Regeneration des peripherischen Nervenstumpfes zum typischen, vollwertigen, markhaltigen Nerven erfolgt nicht durch Einwachsen zellenloser Fortsätze der Ganglienzelle, sondern autonome Regeneration der Schwannschen

[1]) Durante, a. a. O.

Zellen bildet das neue Gewebe, welchem erst nach der Verbindung mit dem Zentrum die funktionellen, ausgestaltenden Reize zukommen. Dadurch ergibt sich eine deutliche Übereinstimmung mit den Bildungsvorgängen, die auch in der ersten Entwicklung des Nerven sowie in der Entwicklung überhaupt als Wachstumsreize einerseits und funktionelle Reize anderseits angenommen werden dürfen. Von der autogenen Regeneration im Sinne Bethes unterscheidet sich die von mir beschriebene Regeneration dadurch, daß es im dauernd isolierten Nerven niemals zur Bildung markhaltiger Nervenfasern kam. Dieser Unterschied ist wohl dadurch bedingt, daß meine Versuche an erwachsenen Tieren, die Bethes und seiner Anhänger an ganz jungen Tieren angestellt wurden. Es ist immerhin die Annahme berechtigt, daß die selbständige Regenerationsfähigkeit eines Nerven, dessen funktionelle Leistungen bisher nur gering waren, höheren Grad besitzt und daß demnach die Wiederherstellung bei jüngeren Tieren weiter geht als bei älteren. Aber dieser Unterschied ist nur ein gradueller. Übrigens bleibt auch der nach vollständiger autogener Regeneration neugebildete Nerv nicht dauernd erhalten, wenn es nicht zur Verbindung mit dem Zentrum kommt.

Es ist im gegenwärtigen Augenblicke, wo der Kampf auf beiden Seiten mit großer Erbitterung geführt wird, nicht leicht, ruhig und leidenschaftslos in den Fragen Stellung zu nehmen. Es darf nicht vergessen werden, daß der Neurontheorie, obwohl sie sich von verschiedenen Standpunkten als unhaltbar erwiesen hat, doch ein großer Wert als Hypothese zukommt und daß insbesondere die morphologischen Arbeiten, die zu ihrer Aufstellung geführt haben, wertvolle und bleibende Befunde gefördert haben; ihnen verdanken wir z. B. die Kenntnis einer bisher ungeahnten Verzweigung der Ganglienzelle, die Bildung von Kollateralen und die Beschreibung der Golgi-Zellen vom Typus II. Aber anderseits glaube ich, daß erst durch Bethes Arbeiten unsere Anschauungen über das Wesen der Nervenregeneration der nötigen kritischen Prüfung unterworfen wurden. Mag er im einzelnen auch in einigen Deutungen seiner Versuche das Ziel überschossen haben, und mögen auch einige Experimente, die er zur Stütze seiner Anschauungen angestellt, nicht absolut eindeutig sein, so dürfte doch die Grundlage seiner Anschauungen auf die Dauer keinem ernsteren Widerstand begeg-

nen. Die Regeneration des verletzten peripherischen Nerven erfolgt nicht durch neues Auswachsen von Fortsätzen der Ganglienzelle, sondern ist eine Folge der produktiven Tätigkeit der Zellen des peripherischen Nerven. Diese Anschauung allein steht im Einklang mit der biologischen Auffassung, die sich aus dem Studium der Regenerationsvorgänge an anderen Organen und Geweben ergibt, und wird durch die Ergebnisse der neueren embryologischen Forschung gestützt, die die ektodermale Natur der peripherischen Nervenfaserzellen einwandsfrei nachgewiesen haben.

Fasse ich das Wesentliche meiner Ausführungen kurz zusammen, so will ich sagen:

1. Nach der Durchschneidung eines peripherischen Nerven treten im distalen Stumpf markante Degenerationserscheinungen ein, Achsenzylinder und Markscheide schwinden vollkommen.

2. Die Schwannschen Zellen bilden durch Vermehrung und Massenzunahme ein neues, spezifisches Fasergewebe.

3. In diesem unfertigen Zustande verharrt der Nerv, wenn er dauernd vom Zentrum abgetrennt bleibt.

4. Er differenziert sich zum vollwertigen, mit Achsenzylinder und Markscheide ausgestatteten Nerven, wenn die Verbindung mit dem Zentrum wiederhergestellt wird.

5. Autogene Regeneration, d. h. die Bildung vollwertiger Nerven, findet im dauernd abgetrennten Nervenstumpf bei erwachsenen Tieren nicht statt.

6. Jede Nervenregeneration ist ein autonomer Wachstumsvorgang, insofern die anatomische Grundlage des Nerven von den Schwannschen Zellen aufgebaut wird.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV u. V.

Vergrößerung: Objekt. Apochr. 3 mm, Okul. 4 Komp. Reichert.

Präparate in Zenker fixiert und mit Hämatoxylin gefärbt.

Fig. 1. Zupfpräparate aus dem peripherischen Stumpf eines Ischiadicus eines erwachsenen Kaninchens, sechs Tage nach der Durchschneidung. Bedeutende Kernvermehrung, die Kerne regellos gelagert. An den verbreiterten Stellen gelegentlich korkzieherartig gewundene Achsenzylinderfragmente.

Fig. 2. Zupfpräparate wie in Fig. 1, 39 Tage nach der Durchschneidung. Häufig mehrere Kerne nebeneinander gelagert; an den Polen der Auftreibungen quer zur Faserrichtung gestellt.

Fig. 3. Zupfpräparate wie in Fig. 1, 39 Tage nach der Durchschneidung. Deutlich isolierte Bandfasern mit elliptischen, längsgestellten Kernen.

Fig. 4. Querschnitt durch den peripherischen Stumpf eines Ischiadicus, 60 Tage nach der Durchschneidung. Einbettung in Paraffin, Schnittdicke 5 μ. Typische Anordnung eines Nerven, die breiteren Ringe entsprechen den Querschnitten kolbiger Auftreibungen, die aus schmäleren Ringen zusammengesetzten Felder den Querschnitten der Bandfasern.

Fig. 5. Zupfpräparat wie in Fig. 1, 70 Tage nach der Durchschneidung. Bandfasern und Fasern, die kolbige Auftreibungen zeigen, die durch schmälere Verbindungsstücke von gleichem Bau wie Bandfasern zusammenhängen.

Fig. 6. Zupfpräparat wie in Fig. 1, 90 Tage nach der Durchschneidung. Das gezupfte Gewebe an dieser Stelle nur aus Bandfasern zusammengesetzt.

Fig. 7. Längsschnitt, gleiche Behandlung wie in Fig. 4, 100 Tage nach der Durchschneidung. Das Gewebe ist zusammengesetzt aus längsverlaufenden, parallelen, protoplasmatischen Fasern mit elliptischen, längs zur Faserrichtung gestellten Kernen. Hie und da im Gesichtsfeld vereinzelte kolbige Auftreibungen.

Fig. 8. Längsschnitt durch einen Nervenstamm eines Kaninchenembryo von 23 d. Fixierung in Zenker, Färbung mit Kochenille-Alaun. Elliptische, längsgestellte Kerne von embryonalem Typus, die aus den dem peripherischen Nerven anliegenden Nervenzellen (Neurocyten) hervorgegangen sind und die Vorläufer der bleibenden Schwannschen Kerne darstellen. Zwischen den Kernen ein dichtes, feinfaseriges Gewebe, das sich deutlich von der Umgebung abhebt.

VIII.

Morphologische Veränderungen in der Milz nach der Infektion bei passiv immunisierten Tieren.

Von

Prof. Dr. A. Jarotzky, Jurieff (Dorpat).

Unsere Aufgabe bestand darin, zu ermitteln, wie die Milz eines Tieres nach der Injektion des spezifischen Serums auf die Infektion mit entsprechenden Mikroben reagiert. Parallel mußten wir zum Vergleiche das Bild heranziehen, das die Milz bei mit denselben Mikroben infizierten Tieren darstellt, welche jedoch kein Serum erhielten.

Es ist ganz klar, daß für diejenigen Zwecke, die wir verfolgten, nicht jede Mikrobe, sowie nicht jede Art der Infektion brauchbar

war. So wurden die schönen Untersuchungen von Dominici über die Veränderungen, welche in der Milz bei der Infektion stattfinden, an Kaninchen gemacht, denen direkt in die Venen eine Kultur von Abdominaltyphusbazillen eingeführt wurde [1]). Eine solche Art der Infektion verwickelte ganz unnötig das Bild der beobachteten Erscheinungen. Die Milz stellt nämlich ein Organ dar, dessen Funktionen u. a. fest mit dem Schicksale der Formelemente des Blutes verbunden sind.

Durch die Einführung einer Mikrobenkultur direkt in die Blutbahn zerstören wir eo ipso einen Teil der Formelemente des Blutes und verursachen mehr oder weniger beträchtliche Beschädigungen des anderen Teils. Da aber die Milz die Rolle eines Grabes für die beschädigten Formelemente des Blutes spielt, so muß das Bild, das wir in der Milz sehen, bei einer solchen Methode der Infektion im höchsten Maße durch Erscheinungen einer mehr oder weniger ausgesprochenen Phagocytose der Formelemente des Blutes durch die Zellen der Milz kompliziert werden.

Ebenso nicht vollständig tauglich für die Experimentierung erscheinen in diesem Falle solche Mikroben, die leicht in das Blut übertreten und septikämische Formen geben. Unsere Aufgabe bestand in der Untersuchung der Reaktion der Milz auf die Infektion des Organismus. Wenn aber das Krankheitsbild sich hauptsächlich auf die Vermehrung der Mikroben im Blute beschränkt, so werden wir in diesem Falle, infolge der engen Beziehungen zwischen Milz und Blut, keine Veränderungen in der Milz als Reaktion auf die lokale Infektion haben, sondern der Infektionsprozeß selbst wird sich größtenteils in der Milz vollziehen.

Als einer der geeignetsten Bazillen für das Experiment erscheint der Schweinerotlauf-Bazillus, mit welchem man Experimente an kleinen Tieren (weißen Mäusen) anstellen kann. Der Infektionsprozeß bei subkutaner Injektion dieses Bazillus verläuft eine gewisse Zeitlang lokal; endlich besitzen wir für diesen Mikroben ein sehr starkes Serum, welches sich auch in großen Mengen herstellen läßt.

Experimente wurden an weißen Mäusen angestellt, denen ein Gemisch von je 0,3 ccm Serum und Kultur mit Zusatz von 0,4 ccm physiologischer Kochsalzlösung unter die Haut eingeführt wurde.

[1]) Dominici, Sur l'histologie de la rate au cours des états infectieux. Arch. de médecine experim., t. XII, p. 733.

Die dazu benutzte Schweinerotlaufbazillenkultur in Bouillon war 24 Stunden alt. Ihre Virulenz war eine derartige, daß 0,005 ccm eine Maus am dritten Tage tötete. Wie Kontrollversuche zeigten, blieben sämtliche Mäuse, welche gleichzeitig gleiche Dosen des Antiserums und des obenerwähnten Gemisches erhielten, lebend. Für die mikroskopische Untersuchung der Organe wurden die Mäuse, welchen das Gemisch von Serum und Kultur injiziert war, nach verschiedenen Zeiträumen getötet.

Zur Untersuchung solcher Organe, wie Knochenmark und Milz, bedient man sich viel häufiger der Streichmethode als der Schnittmethode, indem Streichpräparate trocken fixiert werden. Wir hielten diese Methode für unsere Ziele ganz untauglich. Es ist wohl möglich, daß man mittels dieser Methode Präparate erhalten kann, welche die Möglichkeit geben, mehr gewisse Einzelheiten im Baue einzelner Zellen zu konstatieren, jedoch gestatten die Streichpräparate nicht, eine richtige Vorstellung über die in diesen Organen stattfindenden Veränderungen zu gewinnen. Nicht nur wird auf solchen Präparaten die Anordnung der Zellen verletzt, sondern auch die frei in der Flüssigkeit schwimmenden Elemente werden in größerer Zahl, als feste Anhäufungen bildende Zellen, dargestellt.

Infolgedessen hielten wir uns an die Methode der Anfertigung von Schnitten durch die Milz.

Die Milz der Mäuse, unserer Versuchstiere, ist nicht groß, was uns besonders bequem bei der Untersuchung erschien. Dank diesem Umstande stellen unsere Präparate Querschnitte durch die ganze Milz in deren Mitte dar; wir konnten nur nach Konstatierung irgendwelcher Veränderungen auf den Präparaten mit Bestimmtheit beurteilen, daß diese Veränderungen nicht etwas Zufälliges darstellen, das sich nur auf einen unbedeutenden Teil des Organs beschränke. Wir bedienten uns derselben Fixierungstechnik, die wir schon einmal bei der Untersuchung des Pankreas anwandten [1].

Die ganze Milz wurde in einer 5 prozentigen Sublimatlösung, mit Zusatz von ½ prozentigem Kochsalz, im Wärmeschrank zwei Stunden lang bei 37° Celsius

[1]) Jarotzky, A., Über Größen- und Bauveränderungen der Pankreaszellen bei einigen Hungerarten. St. Petersburg 1898. Dissertation (russisch), S. 35.

fixiert. Sodann wurde sie sorgfältig in destilliertem Wasser ausgewaschen und kam in einem Glase mit destilliertem Wasser wieder für 2 Stunden auf den Wärmeschrank. Hernach wurde die Milz auf 12 Stunden in 70 prozentigen Alkohol gelegt, dem ein paar Tropfen Tinctura jodi (bis die Flüssigkeit eine Madeirafarbe annahm) zugesetzt wurde. Ferner wurde die Milz in absoluten Alkohol gelegt, welcher nach 24 Stunden gewechselt wurde. Weiter kam das Präparat auf 12 Stunden in eine Mischung gleicher Teile von absolutem Alkohol und Xylol; dann auf 24 Stunden in reines Xylol und endlich auf 12 Stunden in eine gesättigte Paraffinlösung in Xylol. Die drei letzten Stufen (mit Xylol) wurden im Wärmeschrank bei 37° Celsius vorgenommen. Schließlich wurde das Präparat in Paraffin eingebettet.

Schnitte wurden 5 μ dick angefertigt. Sie wurden mit 50 prozentigen Alkohol auf die Objektträger geklebt, wobei auf einen und denselben Objektträger immer Schnitte von verschiedenen Milzen geklebt wurden, um den Vergleich derselben zu erleichtern. Zur Färbung der Präparate benutzten wir die vierfache [1]) Hämatoxylin-Nigrosin-Eosin-Safranin-Methode, obwohl man sich auch mit einer einfacheren Methode begnügen könnte. Die wertvollsten Präparate erhielten wir jedoch mittels Ehrlichscher Triazidlösung für neutrophile Granulation (Grübler). Die auf den Objektträger geklebten Schnitte wurden auf 24 Stunden in die zehnmal mit destilliertem Wasser verdünnte Farblösung gebracht, wonach der Überfluß an Farbe mit Filtrierpapier entfernt und das Präparat in schwach mit Essigsäure angesäuertem Wasser (zwei Tropfen auf 50 ccm Aq.) ausgewaschen wurde. Sodann wurde das Präparat sorgfältig in Wasser ausgewaschen, mit Alkohol, dann Xylol behandelt und in Kanadabalsam eingebettet.

Die Giemsasche Färbung nach Schridde [2]) wurde auch angewandt; in unserem Falle (Mausemilz) zeigte diese Methode jedoch keine besonderen Vorzüge vor der Triazidfärbung.

Welche Veränderungen zeigte nun die Milz eines Tieres, dem subkutan die Kultur von Schweinerotlaufbazillen verabreicht war? Da uns nicht die Veränderungen in der Milz nach der Infektion an und für sich interessieren, sondern im Verhältnisse zu denjenigen Veränderungen, welche nach der Infektion die Milz derjenigen Tiere zeigt, denen auch das spezifische Serum verabreicht worden war, so wird uns besonders das Bild interessant sein, welches wir nach dem Verlaufe der ersten 24 Stunden nach der Infektion erhalten. In den späteren Perioden, z. B. nach 48 Stunden,

[1]) Siehe meine oben zitierte Dissertation, S. 46, sowie dieses Archiv, Bd. 156, 1899, S. 425.

[2]) Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 16, S. 770. Ich halte es für meine Pflicht, Herrn Dr. Schridde hier meinen aufrichtigen Dank für die liebenswürdige Mitteilung seiner Färbungsmethode vor deren Veröffentlichung auszusprechen.

stellt die Milz äußerst scharfe Veränderungen dar; da aber zu dieser Zeit die Infektion schon so weit gegangen ist, daß bald auch der Tod des Tieres eintreten würde, so haben diese Erscheinungen keine solche Bedeutung mehr für die uns jetzt interessierende Frage. Die Frage über die Veränderungen in der Milz in späteren Infektionsstadien denken wir in unserer nächsten Arbeit zu berühren.

Welches sind nun in wesentlichsten Zügen die Veränderungen in der Milz 24 Stunden nach der Infektion mit Schweinerotlaufbazillen?

Vor allem fällt uns der Blutreichtum in der Rindenschicht der Milz in die Augen. Diese Tatsache wurde schon früher von den Forschern konstatiert, die sich mit den Veränderungen in der Milz nach der Infektion beschäftigten, z. B. von Dominici[1]).

Es scheint an manchen Stellen, als ob die zelligen Elemente der Rindenschicht in bedeutender Anzahl verschwinden: sie liegen isoliert, als einzelne Zellen, oder zu kleinen Inselchen aus einigen Zellen bestehend, und der größte Teil des Gesichtsfeldes ist an diesen Stellen mit roten Blutkörperchen besetzt.

Zweitens konstatieren wir eine ungewöhnliche Menge von sich karyokinetisch teilenden Zellen zwischen den Elementen der Rindenschicht der Milz [2]).

Drittens fällt in die Augen die starke Zunahme der Zahl der Riesenzellen — Megakaryocyten. Nimmt man an, daß man unter normalen Bedingungen in der Milz 8 bis 15 solcher Zellen auf einem Querschnitte begegnet, wie dies Karpow[3]) annimmt, so können wir 24 Stunden nach der Infektion mit Schweinerotlaufbazillen an einem Querschnitte durch die Milz ca. 140 solcher Zellen zählen. Auf eine solche Zahlzunahme der Megakaryocyten bei der Infektion deutet Hess hin. Um dieselben in größerer Quantität beobachten zu können, infizierte Hess eine weiße Maus mit Bazillus anthracis[4]). In den Kernen dieser Zellen beobachteten wir,

[1]) Dominici, Arch. de médecine expérim. t. 12, p. 736.

[2]) Vergleiche die Abbildung S. 746 der eben zitierten Arbeit Dominicis.

[3]) Karpow, W., Untersuchung über direkte Zellteilung. Moskau, 1904. Dissertation (russisch), S. 190.

[4]) Hess, Über Vermehrung und Zerfallvorgänge an den großen Zellen in d. akut hyperplastischen Milz der weißen Maus. Zieglers Beiträge, Bd. 8, 1890, S. 221.

wie auch Hess, die Erscheinung der multipolaren Karyokinese und Degenerationserscheinungen.

Viertens treten in der Milz bei der Infektion, worauf Dominici hindeutete, in großer Quantität Zellen mit azidophiler Granulation und charakteristischem hufeisenförmigem Kerne, welcher sogar in der Form eines geschlossenen Ringes mit einem Loch in der Mitte erscheinen kann, auf. Diese Zellen stellen erste Entwicklungsstadien der polynukleären Leukocyten dar, welche eine so große Rolle in dem Kampfe des Organismus mit den Bakterien spielen, die sogenannten Myelocyten.

Dies sind wesentlich die schärfsten Veränderungen, die wir in der Milz bei Infektion mit Schweinerotlaufbazillen 24 Stunden nach der stattgefundenen Infektion beobachteten. Erscheinungen der Phagocytose von roten und weißen Blutkörperchen durch die Elemente der Milz konnten wir auf unseren Präparaten nicht in dem geringsten bemerkbaren Maße (mehr darüber unten) beobachten. Dies ist ja auch begreiflich, da wir bei unseren Versuchen das Blut keinen groben Insulten unterwarfen.

Welche Veränderungen im Vergleich mit diesen zeigt nun die Milz eines Tieres, welchem gleichzeitig mit den Mikroben auch das spezifische Serum verabreicht wurde? Wesentlich sind die Veränderungen dieselben, der Unterschied besteht aber darin, daß der größte Teil der Erscheinungen sich durch eine schwächere Intensität auszeichnet. Um eine klarere Vorstellung zu gewinnen, versuchten wir, in Zahlen die in der Milz sich vollziehenden Veränderungen auszudrücken. Wie davon schon oben die Rede war, stellte das mikroskopische Präparat einen Querschnitt durch die Milz in der Mitte ihrer Längsachse dar. Bei genauem Studium des Präparates mittels des beweglichen Objekttisches von Zeiß zählten wir die Zahl derjenigen Zellen, welche die größten und am meisten charakteristischen Schwankungen in der Zahl während des Versuches zeigten, d. h. der Megakaryocyten, sowie der Zellen mit azidophiler Granulation (Myelocyten). Parallel notierten wir uns auch diejenigen Zellen, welche verhältnismäßig selten auftraten, wie z. B. die eosinophilen, die polynucleären Leukocyten u. a. m.

In der folgenden Tabelle stellt jede Zahl das Mittlere von Zellenzahlen an fünf Milzquerschnitten dar. Diese Zahlen genügen möglicherweise nicht den Anforderungen einer strengen statistischen

Untersuchung, illustrieren jedoch sehr schön die von uns beschriebenen Erscheinungen.

I. Mäuse, denen ein Gemisch von Serum und Kultur verabreicht war.

No.	Zeit nach dem Moment der Infektion	Zahl der Megakaryocyten	Zahl der Myelocyten
69	1 Stunde nach	4	0 (0,2)
67	4 Stunden „	32	5
68	7 „ „	27	26
50	24 „ „	42	34
61	3 Tage „	5	111
63	5 „ „	11	37
62	9 „ „	14	5

II. Eine Maus, welcher nur Kultur verabreicht war.

No.	Zeit nach dem Moment der Infektion	Zahl der Megakaryocyten	Zahl der Myelocyten
48	24 Stunden nach	140	725

Wie wir eben sagten, unterscheiden sich die Veränderungen in der Milz beim Tiere, dem mit der Kultur das Antirotlaufserum injiziert war, von denjenigen beim Tiere, dem nur die Kultur allein verabreicht war, dadurch, daß erstere nicht so intensiv ausgesprochen sind. So beobachtet man beim Tiere, welchem mit der Kultur auch das Serum injiziert war, auch in der Milzpulpa Anhäufungen von roten Blutkörperchen, die die zelligen Elemente der Milzpulpa ersetzen. Jedoch ist diese Anhäufung von roten Blutkörperchen nicht so scharf wie bei der Infektion allein ausgesprochen.

Ebenso scheint auch die Vermehrung der Zellen der Milzpulpa bei weitem nicht mit derselben Intensität zu gehen wie beim infizierten Tiere, welchem jedoch kein Serum verabreicht wurde. Während dort das Präparat von Mitosen wimmelt, sind sie hier zwar zahlreich, treten jedoch bedeutend seltener auf.

Bei der Maus, der gleichzeitig mit der Kultur auch Serum injiziert wurde, vergrößert sich auch stark die Zahl der Megakaryocyten. So fanden wir eine Stunde nach der Injektion des Gemisches auf dem ganzen Querschnitte durch die Milz deren nur vier. Schon nach vier Stunden aber stieg ihre Zahl auf 32, und nach 24 Stunden auf 42, um dann wieder schnell zu sinken. Jedoch erreicht diese Zahlzunahme der Megakaryocyten bei weitem nicht das,

was wir beobachten, wenn das mit Mikroben infizierte Tier kein Serum erhielt, indem die Zahl dieser Zellen an dem Querschnitte durchschnittlich 140 beträgt.

Außerdem kann man in beiden Fällen unter den Megakaryocyten auch morphologische Unterschiede nachweisen. Erstens beobachtet man ziemlich häufig in den Megakaryocyten derjenigen Tiere, welchen kein Serum injiziert war, Erscheinungen multipolarer Mitose; dagegen scheinen letztere in den entsprechenden Zellen derjenigen Tiere, welchen Serum injiziert war, nicht nachgewiesen zu sein. Zweitens beobachtet man in einer bedeutenden Zahl von Zellen bei den Tieren, denen kein Serum verabreicht wurde, Degenerationserscheinungen sowohl in den Kernen, wie auch in dem Protoplasma der Megakaryocyten. Dagegen haben die Zellen bei den Megakaryocyten in der Milz der Tiere, welchen nur Serum injiziert war, ein mehr oder minder einförmiges Aussehen. Alle Bestandteile des Kernes sind vorzüglich schön differenziert und schön wahrnehmbar. Der Kern ist vom Protoplasma durch eine regelmäßige Membran abgegrenzt; das Kerngerüst und die einzelnen Kernkörperchen sind schön zu sehen. Der Zellkörper hat eine mehr oder minder regelmäßige Form und ist ziemlich scharf von den ihn umgebenden Zellen abgegrenzt.

Im Vergleiche damit läßt sich fast jeder Kern der Megakaryocyten vom benachbarten, im Falle der Injektion der Kultur allein, ohne Serum, unterscheiden und stellt verschiedene Stufen von Degenerationserscheinungen dar. Man kann folgende Reihenfolge der Kernveränderungen beobachten. Eine scharf differente Färbung einzelner Bestandteile des Kernes gelingt nicht vollständig, er schrumpft etwas: sein Inneres färbt sich mehr oder minder diffus, und schließlich stellt sich uns der Kern in der Gestalt eines unregelmäßig geformten, diffus mit Safranin gefärbten Klümpchens dar.

Bei Mäusen, denen die Kultur allein ohne Serum verabreicht wurde, erscheint bei einer bedeutenden Anzahl von Megakaryocyten die äußere Zellgrenze äußerst unregelmäßig, gezackt, mit zahlreichen kurzen, spitzen Fortsätzen versehen, welche zwischen die benachbarten Zellen hineinragen.

Ebenso konnte ich bei diesen Tieren innerhalb der Megakaryocyten rote Blutkörperchen beobachten. Trotzdem kann ich jedoch in diesem Falle keine Phagocytoseerscheinung anerkennen. Es

scheint mir in diesem Falle die Ansicht Karpows sehr wahrscheinlich, welcher die Anwesenheit roter Blutkörperchen in den Megakaryocyten für eine scheinbare hält; er sagt nämlich: „Überhaupt konnte ich mich nicht von dem Vorhandensein kleinerer Elemente im Innern der Riesenzellen überzeugen; wie ich schon zeigte, werden sie von Erythroblasten fest umfaßt, wobei letztere nach Abfallen der Hülle sich ziemlich tief in die äußere Schicht einprägen können; weiter geht aber das Eindringen nicht. Wenn man die Unregelmäßigkeit der Form der Megakaryocyten in Betracht zieht, so wird es ganz begreiflich, daß die in den Vertiefungen an der Peripherie liegenden Zellen an tangentialen Schnitten als innerhalb der Megakaryocyten liegend erscheinen werden; man kann sich davon nur beim Durchsehen einer Reihe durch eine und dieselbe Zelle geführter Schnitte überzeugen [1]). Dazu kann ich hinzufügen, daß auf meinen Präparaten die Anwesenheit roter Blutkörperchen innerhalb der Megakaryocyten im allgemeinen eine seltene Erscheinung darstellt.

Bei Mäusen, welchen zugleich Kultur und Serum verabreicht worden, kann man ebenso wie bei Tieren, denen nur Kultur allein injiziert wurde, eine scharfe Vermehrung von Zellen mit azidophiler Granulation (Myelocyten) beobachten, obwohl bei letzteren diese Vermehrung nicht den Grad erreicht, wie bei den ersteren. Man ersieht nämlich aus der Tabelle (S. 118), daß eine Stunde nach der Injektion des Gemisches diese Zellen fast fehlen, d. h. es wurden deren nur zwei in zehn Schnitten gefunden; weiter vergrößert sich aber ihre Zahl so, daß man 24 Stunden nach der Injektion auf jedem Querschnitte 34 solcher Fälle, und 72 Stunden nach der Injektion — 111 aufzählen kann. Dann nimmt ihre Zahl rasch ab. So bedeutend die Zahlzunahme in diesen Zellen bei Mäusen, denen Kultur und Serum injiziert wurden, auch ist, so ist sie jedoch vielmal kleiner als bei Tieren, denen kein Serum verabreicht wurde, bei welchen nämlich auf einem Querschnitte 24 Stunden nach der Injektion durchschnittlich 725 solcher Zellen gezählt werden.

Wie wir oben sagten, zeichnen sich diese Zellen durch ihren nieren- oder hufeisenförmigen Kern, welcher auch in der Form

[1]) Karpow, a. a. O. S. 196.

eines geschlossenen Ringes auftreten kann, aus. Untersucht man die Rindenschicht der Milz an mit Hämatoxylin, Nigrosin, Eosin und Safranin gefärbten Präparaten, so zeigt sie eine Art alveolärer Struktur. Man nimmt in ihr größere Inselchen, aus verhältnismäßig großen Zellen bestehend, mit hufeisen- oder ringförmigem Kerne, wahr. Diese Kerne sind ziemlich groß, mit einer fein konturierten Membran, hellblauem Kernsaft, einem zarten Kerngerüst und einem oder zwei intensiv mit Safranin gefärbten Kernkörperchen. Der Zelleib ist von ziemlich großer Dimension; die einen dieser Zellen enthalten mit Eosin gefärbte Körnchen, anderen fehlen solche. Diese Granulationen färben sich an Präparaten, die mit Triazidfärbung tingiert waren, intensiv in derselben Weise wie die roten Blutkörperchen. Um größere Gruppen solcher Zellen herum sind Zellen von ganz anderer Gestalt in dünnen Zwischenleisten, welche solche Gruppen voneinander trennen, angeordnet. Sie sind mit einem runden, bedeutend kleineren Kern als bei den ersteren versehen, welcher von einer schmalen Protoplasmazone umgeben ist. Der Kern ist intensiv und diffus mit Safranin gefärbt, so daß man in ihm nur schwer das Kerngerüst unterscheiden kann. Unter der ersten Zellart begegnet man also verschiedenen Entwicklungsstadien der Myelocyten.

In diesen Zellanhäufungen sind sie in intensiver Vermehrung begriffen, was sich nach den reichlichen Mitosen beurteilen läßt. Vorzugsweise vermehren sich dabei diejenigen Zellen, deren Protoplasma keine Granulationen enthält. Man begegnet jedoch auch, obwohl selten, Zellen mit azidophiler Granulation im Protoplasma und mit einem sich karyokinetisch teilenden Kerne. So wurden z. B. bei einer 24 Stunden nach der Injektion von Kultur allein getöteten Maus, an einem Querschnitte durch die Milz unter 892 azidophil granulierten Zellen vier Asterstadien wahrgenommen.

Die Zellen mit azidophiler Granulation ordnen sich meist gruppenweise an. Das Vorhandensein einer solchen isoliert liegenden Zelle auf dem Querschnitte erklärt sich gewöhnlich dadurch, daß der Schnitt den Rand einer derartigen Anhäufung getroffen hat.

Der hufeisenförmige Kern, welcher die Myelocyten auszeichnet, stellt, wie bekannt, eine Übergangsform zu denjenigen gelappten, unregelmäßigen Kernen dar, welche für die Polynukleare so charakte-

ristisch sind. Diese Veränderungen sind sehr schön von Göppert[1]) verfolgt worden.

Die Ringform erscheint als Ausgangsform der weiteren Zerteilung des Kernes, welche zur Bildung von 2—8 Tochterkernen führt. Dabei vollzieht sich am häufigsten der Prozeß in der Art, daß der Ring durch Scheidewände in mehrere Stückchen geteilt wird. Diese Teile können sich völlig von einander trennen, oder sie bleiben durch dünne Brückchen verbunden.

Von anderen von uns in der Milzpulpa beobachteten Zellen mögen noch die eosinophilen, die polynukleären Leukocyten und die an die Hämatoblasten erinnernden Zellen erwähnt werden. Was die zwei ersten Zellarten anbetrifft, so sei bemerkt, daß sie nicht nur keine charakteristische Zellveränderungen während verschiedener Infektionsstadien zeigen, sondern überhaupt sehr selten vorkommen. So wurden z. B. bei einer 24 Stunden nach der Injektion von Kultur und Serum getöteten Maus an fünf Schnitten 168 Zellen mit azidophiler Granulation gezählt und es kam bloß eine eosinophile vor. Ebenso wurde bei einer drei Tage nach der Injektion des Gemisches getöteten Maus auf 556 azidophil granulierte Zellen (in fünf Querschnitten) nur eine einzige eosinophile Zelle konstatiert. Ebenso selten kommen auch Leukocyten mit lappigem Kerne (polynukleäre) vor.

Was nun die Morphologie dieser Zellen anbetrifft, so zeichnen sich — wie schon oben erwähnt — die eosinophilen Zellen der Maus durch die sehr großen Dimensionen der Körnchen aus, die sich in verhältnismäßig geringer Quantität im Protoplasma finden.

Was die Polynuklearen anbelangt, so zeichnen sie sich auf unseren Präparaten, außer dem stark gelappten Kern, durch kleine Dimensionen und Mangel an Granulation aus. Das Protoplasma ist schwach und diffus mit saurer Farbe gefärbt. Wahrscheinlich deutet diese diffuse Färbung und das Fehlen der Granulation auf die Degeneration der Zellen hin.

An den mit Triazid gefärbten Präparaten begegnet man Zellen, welche an Hämatoblasten erinnern, mit rundem, intensiv mit der Grundfarbe gefärbtem Kern und einem Protoplasmasaum ver-

[1]) Göppert, Kernteilung durch indirekte Fragmentierung in der lymphatischen Randschicht der Salamandrinenleber. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 37, S. 382 ff.

sehen; letzterer ist intensiv mit der sauren Farbe, in demselben Ton wie die roten Blutkörperchen, gefärbt. Natürlich stellt aber nicht jede derart morphologisch beschaffene Zelle unbedingt ein Entwicklungsstadium eines roten Blutkörperchens dar.

Bei der Anordnung unserer Versuche spielen die Veränderungen in den Malpighischen Körperchen keine große Rolle. Als scharfer Kontrast treten die intensiven Veränderungen, die wir in der Milzpulpa konstatieren, und dabei ein fast völliges Fehlen von Veränderungen in den Malpighischen Körperchen hervor. Jedoch ruft der akute Prozeß in der Milzpulpa eine gewisse Störung in der regelmäßigen Struktur der Malpighischen Körperchen hervor.

Wie bekannt, beschrieb Flemming in den Lymphdrüsen eine eigenartige Zeichnung: man kann nämlich an Querschnitten durch diese Drüsen einzelne Regionen unterscheiden, von welchen jede ein zentrales helleres Feld enthält, welches von einem dunkleren, nicht breiten Ringe umgeben ist; letzterer ist wieder von einem helleren Ring umgeben. Nach Flemming findet in dem helleren zentralen Felde Zellvermehrung statt. In dem dunkleren Ringe sind die jungen Zellen angeordnet, deren Kern verhältnismäßig viel Platz nimmt; in der äußeren Zone nimmt das Protoplasma den größten Teil der Zelle ein, wodurch dieser Teil auch heller [1]) erscheint. Dasselbe Bild fand in den Malpighischen Körperchen der Milz Flemmings Assistent Möbius [2]).

Bei infizierten Tieren wird aber die Regelmäßigkeit dieses Bildes gestört. Noch völlig deutlich ausgesprochen ist sie auf dem Milzquerschnitte von einem Tiere, dem ein Gemisch von Kultur und Serum verabreicht und welches eine Stunde nach der Injektion getötet wurde. In weiteren Stadien verschwindet allmählich die Deutlichkeit dieser Zeichnung immer mehr und mehr. An Stelle des zentralen helleren Feldes, des dunkleren Ringes um dieses herum und des zweiten helleren Ringes sehen wir die helleren und dunkleren Stellen sich unregelmäßig in der Gestalt einzelner Inselchen anordnen. Später klärt sich das Bild auf, und schon am

[1]) Flemming, Studien über Regeneration der Gewebe. I. Die Zellvermehrung in den Lymphdrüsen und verwandten Organen und ihr Einfluß auf deren Bau. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 24, 1885.

[2]) Möbius, Zellvermehrung in der Milz bei Erwachsenen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 24.

17. Tage nach der Injektion des Gemisches tritt äußerst deutlich die von Flemming beschriebene Anordnung der helleren und dunkleren Stellen auf.

Wohl kann man Dominici zustimmen, wenn er behauptet, daß Pulpaelemente — Myolecyten, Blutkörperchen u. a. — auch in die äußeren Schichten der Malpighischen Körperchen eindringen sollen. Ich kann aber nicht Dominicis Ansicht [1]) zustimmen, nach welcher das Malpighische Körperchen an der Produktion der Pulpaelemente teilnimmt, welche sich später in Myelocyten und andere Pulpazellen umwandeln. Eine Menge kariokynetischer Figuren in der Pulpa einerseits und anscheinend ein völliges Fehlen derselben in den Malpighischen Körpern bei unseren Experimenten veranlaßt uns zu der Annahme, daß es zwei in ihren Funktionen von einander völlig unabhängige Zellsysteme sind, wenn sie sich auch in unmittelbarer Nachbarschaft befinden und keine scharfe Grenze besitzen. Versuchen wir nun einzelne Erscheinungen zu erklären, welche das allgemeine, von uns schon beschriebene Bild lokaler Erscheinungen in der Milz bilden.

Erstens wiesen wir auf den Blutreichtum der Rindenschicht der Milz hin. Diese Erscheinung kann wohl auf der reichlichen Blutzuströmung in die Milzpulpa beruhen. Es scheint uns aber, daß dieses noch durch eine andere Ursache hervorgerufen sein kann. Man bekommt den Eindruck, als ob ein bedeutender Teil der Milzpulpazellen verschwinde und der dadurch leer gewordene Raum von Blut gefüllt sei. Wie bekannt, wird den Lymphocyten gegenwärtig die Fähigkeit amöboider Bewegungen zugeschrieben, und man kann sich vorstellen, daß die Zellen diese Stelle aktiv verließen. Viel einfacher läßt sich aber diese Erscheinung dadurch erklären, daß die Zellen von einem stärkeren Blutstrom weggebracht sind. Ähnliche Bilder lassen sich auch im Knochenmarke beobachten. So beschreibt Lengemann, daß das normale Gewebe im Knochenmarke in bedeutendem Maße nach der Injektion von zerriebenen Organen in das Bauchfell, oder subkutan, durch mit Blut gefüllte Räume ersetzt wird. Dies beruht darauf, sagt er,

[1]) Nous admettons donc, que les cellules en question (les représentants de la groupe myeloïde) naissent et dans les zones folliculaires et dans la pulpe de la rate. Arch. de médecine expérim. t. 13, 1901, p. 32.

daß die Elemente des Knochenmarks dasselbe aktiv verließen; parallel tritt ein passives Auswandern der übrigen Elemente auf" [1]).

Die Bildung derartiger mit Blut gefüllter Hohlräume hat eine große Bedeutung auch in unserem Falle, d. h. für die Milzpulpa, da auf diese Weise Hohlräume für die Entwicklung der Myelocyten frei werden.

Eine zweite wichtige Veränderung in dem von der Milz dargestellten Bilde besteht in der reichlichen Entwicklung von azidophil granulierten Myelocyten in der Milzpulpa. Wir haben offenbar in dem Auftreten und der Vermehrung der Zahl dieser Zellen das Wesentlichste der Veränderungen, welche bei der Infektion in der Milz derjenigen Tiere stattfinden, denen spezifisches Serum verabreicht wurde. Aus unseren Untersuchungen über die Frage der Veränderungen, die subkutan an der Stelle auftreten, wo das Gemisch von Bazillen und Serum injiziert war, wissen wir, daß der Genesungsprozeß derart vor sich geht, daß sich in dieser Stelle eine Menge von Leukocyten (Polynuklearen) ansammelt, von denen die Bazillen verschlungen und dann zerstört werden [2]).

Die von uns in der Milz beobachteten Myelocyten stellen, wie wir schon sagten, ein Vorstadium in der Entwicklung der Polynuklearen dar. Offenbar nimmt die Milz am energischsten an der Produktion dieser Zellen teil, welche so unentbehrlich in dem Kampfe des Organismus gegen die Infektion sind.

Wenn man subkutan ein Gemisch von Bazillenkultur und spezifisches Serum einführt, so findet die intensivste Leukocytenanhäufung an der Infektionsstelle und die Phagocytose 10 Stunden nach der Injektion statt. 24 Stunden nach der Injektion kann man noch Leukocytenanhäufungen, welche Bazillen enthalten, begegnen. Später gelingt es meist nicht mehr, weder Leukocyten noch Bazillen zu konstatieren. Letztere gingen schon alle innerhalb der Phagocyten zugrunde. Nur verhältnismäßig selten gelang

[1]) Lengemann, Knochenmarkveränderungen als Grundlage von Leukocytose und Riesenkernverschleppungen. Zieglers Beiträge, Bd. 29.

[2]) Jarotzky, A., Sur l'action nuisible de grandes doses des serums antibacteriens. Arch. russes de Pathologie de Podwyssotzky, 1902, und Über den schädlichen Einfluß großer Dosen des Schweinerotlaufserums. Zentralblatt für Bakteriologie, I. Abt., Referate, Bd. 36, 1905, S. 473.

es uns, nach 48 Stunden subkutan kleinere Abszesse zu konstatieren, innerhalb welcher Bazillen sich frei vermehrten. Letztere waren von allen Seiten mit Granulationsgewebe aus Leukocyten umgeben, innerhalb welcher die von ihnen verschlungenen Bazillen beobachtet wurden. Später gelang es aber bei keiner Maus, an der Injektionsstelle weder Bazillen noch Leukocyten nachzuweisen.

Vergleicht man nun die Quantität der von uns in der Milz beobachteten Myelocyten (siehe die Tabelle), so werden wir ersehen, daß ihre Zahl sowohl nach 7 Stunden, wie auch nach 24 Stunden eine unbedeutende ist (26 und 34); erst nach 3 Tagen können wir eine größere Quantität derselben (111) konstatieren. Aus dem Vergleiche dieser Zahlen können wir schließen, daß bei unserer Experimentierungsmethode, bei der passiven Immunität in erster Linie, die nicht aus der Milz, sondern aus anderen Körperteilen (Knochenmark) stammenden Leukocyten sich am Kampfe gegen die Mikroben beteiligen. Und die meist energische Produktion der Polynuklearen in der Milz tritt zu der Zeit auf, wo der Kampf des Organismus gegen die Mikroben schon vollendet ist. In der Milz findet sozusagen eine Mobilisation der Reserven für den Kampf des Organismus gegen die Infektion statt. Ganz anderes sehen wir bei nicht immunisiertem Tiere. Hier erreicht die Produktion der Polynuklearen schon nach 24 Stunden kolossale Dimensionen.

Es ist ganz begreiflich, warum wir Polynukleare in der Milz nur in äußerst seltenen Fällen fanden, wenn die Myelocyten nach ihrer Reifung allmählich sich aus der Milz entfernten und nach der Injektionsstelle richteten.

Wie wird nun die Zahlvermehrung der Megakaryocyten in der Milz erklärt, welche sowohl bei Tieren, denen Serum injiziert, wie auch bei solchen, welchen kein Serum verabreicht war, beobachtet wurde, wie werden auch die in diesen Zellen bei Tieren, welche kein Serum erhielten, zur Beobachtung kommenden Degenerationserscheinungen erklärt?

Was nun die Natur und Bedeutung dieser Zellen anbetrifft, so existiert darüber eine ganze Reihe von Hypothesen. So nahmen Foa und Salvioli[1]) und dann auch andere an, daß sich

[1]) Foa e Salvioli, Sulla origine dei globuli rossi del sangue. Arch. sc. med., 4. Zitiert nach Karpow. — Pugliese, Über die phy-

innerhalb dieser Zellen Blutkörperchen entwickeln. Diese Lehre scheint aber keine Anerkennung bei der Mehrzahl der Forscher gefunden zu haben. Jedenfalls haben wir auf unseren Präparaten nichts, was auf die Möglichkeit der Bildung von Blutkörperchen innerhalb dieser Zellen hindeuten könnte, finden können.

Zweitens hat man diesen Zellen eine große Rolle in der Phagocytose sowohl der roten, als auch der weißen Blutkörperchen zugeschrieben. Wir sagten schon oben, daß wir diese Ansicht für unwahrscheinlich halten. Karpows Auslegungen des beobachteten Bildes entsprechen mehr der Wirklichkeit. Nach Karpow werden nämlich die Körper der alten Megakaryocyten zerdrückt und durch die von allen Seiten eindringenden Erythro- und Leukoblasten zerrissen, so daß nur nackte Kerne allein zurückbleiben, um ihrerseits zugrunde zu gehen.

Flemming hält die Megakaryocyten für „Entwicklungsanomalien", für anomal erwachsene Leukocyten ohne besondere Funktion [1]).

Howell vermutet, daß die Megakaryocyten Zellen mit sekretorischer Funktion darstellen, welche irgendeine Substanz in das Plasma ausscheiden; diese Substanz könnte vielleicht zur Ernährung der in Entwicklung begriffenen roten Blutkörperchen dienen [2]).

Endlich behauptet Wright (1906) [3]), daß die Rolle der Megakaryocyten in der Bildung von Blutplättchen, der dritten Formenelemente des Blutes, besteht. Auf seinen Präparaten sah er bei den Megakaryocyten zahlreiche Fortsätze, in welchen man zwei Schichten — eine äußere homogene und eine innere körnige unterscheiden konnte. Denselben Bau sollen nach seiner Meinung auch die Blutplatten haben. Letztere entstehen nach Wrights Ansicht aus Fortsätzen der Megakaryocyten in der Art, daß einzelne Stückchen sich von diesen Fortsätzen abtrennen und neue Platten

siologische Rolle der Riesenzellen. Fortschritte der Medizin, Bd. 15, Nr. 19, 1897 (Bildung von Leukocyten innerhalb der Riesenzellen).

[1]) Flemming, Zelle, Ergebn. d. Anat. u. Entwgesch. II, 1892, S. 57.

[2]) Howell, Observation upon the accurence, structure and division of the giant cells of the marrow. Journ. of. Morph., 4. Zitiert nach Karpow.

[3]) Wright, Die Entstehung der Blutplättchen. Dieses Archiv, Bd. 6, Folge 18, 1906.

bilden. Soviel man aus der Wrightschen Arbeit schließen kann, erscheint diese Behauptung zu jetziger Zeit nicht genügend begründet. Die von Wright benutzte Fixierung mit Methylalkohol ist eine ziemlich grobe. Die Färbungsmethode gibt er nicht genau an. Es konnte, nämlich bei der Methylalkoholfixierung, in den Gewebsspalten sehr leicht eine Zellfortsätze vortäuschende Gerinnung von Eiweißstoffen auftreten.

Wie schon oben beschrieben wurde, beobachteten wir in einigen Fällen an unseren Präparaten unregelmäßige kleine Fortsätze, welche in die Zwischenräume zwischen die benachbarten Zellen hineinragen, jedoch kamen uns solche Fortsätze, wie die von Wright beschriebenen, nicht zu Gesicht. Überhaupt können wir die Hypothese Wrights für sehr interessant, jedoch bis jetzt nicht genügend begründet, halten.

Die landläufigste Erklärung, sowohl für die Zahlzunahme der Megakaryocyten als auch für die in ihnen zur Beobachtung kommenden Degenerationserscheinungen, besteht in der Annahme einer Wirkung von durch Mikroben ausgeschiedenen Toxinen. Durch diese Toxine beeinflußt, beginnt ein Teil der Zellen sich zu vergrößern und in Megakaryocyten zu verwandeln; wenn aber dem Tiere kein spezifisches Serum verabreicht und die Toxine deswegen in größerer Quantität vorhanden sind, so treten in den Megakaryocyten Degenerationserscheinungen auf. Die Anwendung dieser schablonenhaften Hypothese hat den Nachteil, daß sie das Heranziehen einer zweiten Hypothese unentbehrlich macht, nämlich daß die Toxine eine spezifische Eigenschaft besitzen — genau auf die Megakaryocyten einwirken zu können. Und tatsächlich, während wir bei einem infizierten Tiere (nach 24 Stunden) in der Milz eine scharfe Zunahme der Zahl der Megakaryocyten, Erscheinungen multipolarer Mitose und Degenerationsprozesse in ihnen wahrnehmen, können wir gleichzeitig in den Leberzellen keine scharfen Veränderungen wahrnehmen. Ein genaues Studium der Leberpräparate von denselben Tieren kann höchstens die Ergebnisse liefern, daß die Grenzen zwischen den Leberzellen nicht so scharf ausgesprochen und daß das faserige Gerüst des Protoplasma viel dichter erscheint, indem die Fibrillen dichter zu einander angeordnet sind. Was nun die Kerne anbetrifft, so sind alle ihre Bestandteile schön differenziert und zeigen keine anomalen Abweichungen.

Es wäre hier ganz geeignet und wichtig, die in einer Arbeit von R. Hertwig enthaltene Kritik der schablonenhaften Anwendung komplizierter Theorien in der Biologie und der Medizin zu erwähnen[1]). Die Aufgabe jeder Hypothese ist die Hilfe bei wissenschaftlichen Untersuchungen, denselben neue Wege zu eröffnen, während die schablonenhafte Anwendung derselben umgekehrt dazu führt, daß uns solche Sachen einfach und begreiflich erscheinen, welche in Wirklichkeit kompliziert sind und deren sorgfältiges Studium uns ein völlig neues System von Verhältnissen eröffnet hätte.

Die Toxinentheorie gehört nämlich zu der Zahl solcher Theorien, welche dazu beitragen, daß die wissenschaftliche Untersuchung in dem Bereiche immer derselben Grenzen sich herumdreht, trotz ihrer reellen faktischen Basis. Da aber die Wirkung und Eigenschaften der meisten Toxine noch nicht genau untersucht sind, so können wir jede von uns aufgefundene Erscheinung der Wirkung der Toxine zuschreiben, sollte sie auch eine ganz andere Ursache haben. Wir versperren uns auf diese Weise selbst den Weg zum weiteren Studium der sich vor uns abspielenden Erscheinungen.

Bei seinen biologischen Untersuchungen an Actinosphaerium Eichhorni, einem niedrigeren, einzelligen, mehrkernigen Wesen, kam R. Hertwig zu dem Schlusse, daß nur intensive Ernährung eine Massenzunahme des Kernes und eine Verletzung normaler Verhältnisse [2]) zwischen der Masse des Kernes und derjenigen des Protoplasma hervorrufen kann. Dieses normale Verhältnis ist nach R. Hertwig unentbehrlich für die Existenz der Zelle. Der Kernhypertrophie folgen Degenerationserscheinungen sowohl des Kernes selbst wie auch des Protoplasma, und schließ-

[1]) R. Hertwig, Über physiologische Degeneration bei Actinosphaerium Eichhorni. Festschrift zum 70. Geburtstag von E. Haeckel. Jena 1904.

[2]) Mit der Frage über die Verhältnisse zwischen der Größe des Kernes und der Zelle beschäftigte sich viel die Schule von Professor Loukianow. Er selbst sowie seine Schüler machten viele Messungen der Kern- und Zellengröße bei verschiedenen Hungerformen. Siehe Loukianow, S. M., L'inanition du noyau cellulaire. Discours prononcé dans la séance générale du XII congrés international de médecine à Moscou. Revue scientif, 23. X. 1907, sowie meine oben zitierte Dissertation und ihre deutsche Übersetzung in diesem Archiv, Bd. 156, 1899.

lich geht die Zelle zugrunde. Besonders wichtig und interessant erscheint dabei die Tatsache, daß dieser ganze Zyklus von Erscheinungen als Resultat einer intensiven Ernährung erfolgt, welche unter natürlichen Existenzbedingungen von Actinosphaerium nicht stattfindet. Actinosphaerium stellt nämlich einen freilebenden Organismus dar, zeigt keinerlei Spuren von Parasitismus, und es ist nicht möglich, in diesem Falle die Anwesenheit irgendwelcher Toxine anzunehmen, die von außen auf die Zellen wirken könnten — kurz, die Degenerationserscheinungen können hier nach R. Hertwigs Ansicht nur auf übermäßiger Ernährung beruhen.

Wenn aber dies so ist, sagt er, so können auch viele Degenerationserscheinungen, welche man in Zellen höherer Tiere beobachtet und die gewöhnlich der Wirkung der durch Erreger von Infektionskrankheiten ausgeschiedenen Toxine zugeschrieben werden, in Wirklichkeit von übermäßiger Ernährung der Zellen abhängen.

Ein charakteristisches Beispiel solcher Degenerationserscheinungen sieht R. Hertwig in den Zellen der malignen Geschwülste. Früher wurde nämlich die Anwesenheit zahlreicher Degenerationserscheinungen für den Beweis eines parasitären Ursprungs der malignen Geschwülste angenommen, indem die verschiedenen intrazellulären Einschlüsse, welche die verschiedenen Degenerationsstufen des Kernes darstellen, für Erreger der malignen Geschwülste gehalten wurden. Für alle diese Degenerationserscheinungen kann aber auch eine andere Ursache gefunden werden.

R. Hertwig stellt sich vor, dass man in dem Leben eines jeden hoch organisierten Lebewesens zwei Ernährungs- und Wachstumsarten unterscheiden kann: eine cytotypische und eine organotypische. Das cytotypische Wachstum wird ausschließlich von Gesetzen des Zellebens reguliert und ist den Protozoen eigen; die Zelle ernährt und vermehrt sich, soweit Nahrungsmaterial vorhanden und solange in der Zelle keine Hemmungserscheinungen der Assimilationsprozesse auftreten. Auf dieselbe Weise vermehren sich die Zellen der Embryonen, jedoch nicht die Zellen des erwachsenen Organismus. Letztere zeigen eine „organotypische Wachstumsart“. Ihre Ernährung, Assimilation des aufgenommenen Nahrungsmaterials und Vermehrung hängt von

den Bedürfnissen des ganzen Organismus, von denjenigen Anforderungen, welche der Organismus seinen Organen stellt, ab. Ein nicht fungierender Nerv oder Muskel atrophiert, sowie auch Zellen, die sich an seinem Bau beteiligen, ungeachtet der Quantität des Nahrungsmaterials; dagegen wachsen die funktionierenden Teile, bei einem gewissen Grade sogar bei ungenügender Zufuhr von Nahrungssubstanzen, und in diesem Falle vollzieht sich ihr Wachstum auf Kosten benachbarter Gewebe.

In späteren Stadien des embryonalen Lebens und noch später geht nach R. Hertwigs Ansicht das cytotypische Wachstum in das organotypische über. Erst nachdem der Organismus seine normale Größe erreicht hat, hört das cytotypische Wachstum vollständig auf.

Charakteristikum der Geschwülste ist nach R. Hertwig ihre Rückkehr zur cytotypischen Wachstumsart. Ihre Zellen werden von den funktionellen Bedürfnissen des Organismus befreit und wachsen und wuchern fort, soweit es ihnen das zu ihrer Verfügung stehende Nahrungsmaterial und die Existenzbedingungen ihres intrazellulären Lebens gestatten [1]).

Die Bedeutung der Beobachtungen R. Hertwigs an Actinosphaerium Eichhorni besteht darin, daß sie den Boden derjenigen Ansicht entzogen haben, nach welcher zahlreiche, in der malignen Geschwülsten beobachtete, Degenerationserscheinungen zum Schutze der parasitären Theorie der Entstehung dieser Geschwülste angeführt wurden. Hertwig beweist, daß ununterbrochene Vermehrung und Ernährung an und für sich die Existenz der Zelle gefährden und bei gewissen Umständen zur Degeneration führen [2]).

Auf dem Standpunkte seiner Theorie stehend, erklärt R. Hertwig, warum die malignen Geschwülste vorzugsweise in der zweiten Hälfte des Lebens auftreten. Das cytotypische Wachstum ist eine ursprüngliche Eigenschaft der Zelle, während das organotypische ein Resultat der späteren Differenzierung und Spezialisierung darstellt. Bekanntlich schwinden zuerst diejenigen Züge, welche am spätesten erworben sind. Deswegen wird es begreiflich, daß beim Altwerden des Organismus die Zellen vor allem die

[1]) a. a. O. S. 345, 346.
[2]) a. a. O. S. 349.

organotypischen Züge ihres Lebens verlieren und sich cytotypisch, ganz unabhängig von den Funktionen und Bedürfnissen des ganzen Organismus, fortzupflanzen beginnen können. Sie werden auch zu Ausgangspunkten der Bildung der malignen Geschwülste.

Bei den infizierten Tieren stellen die Megakaryocyten in der Milz eine Reihe von Degenerationsveränderungen dar, welche eine völlige Analogie mit den von Hertwig bei reichlich sich ernährenden und fortpflanzenden Actinosphaerium Eichhorni beobachteten aufweisen.

Von diesem Standpunkte aus können wir folgende Reihenfolge der in der Milz zur Beobachtung kommenden Erscheinungen entwerfen. Unter dem Einflusse der lokalen Infektion (in dem subkutanen Bindegewebe) tritt in der Milz Hyperämie ein, andererseits verschwinden aus der Milzpulpa in bedeutender Zahl Zellen, die sich dort gewöhnlich befinden, wodurch mit Blut gefüllte Hohlräume entstehen. Die zurückgebliebenen zelligen Elemente vermehren sich energisch, wobei ein Teil derselben zu Polynuklearen wird und sich aus der Milz entfernt, während andere Zellen, unter beginnender Hypertrophie, zu Riesen, Megakaryocyten, werden. Damit beschränkt sich der Zyklus der Erscheinungen bei einem infizierten Tiere bei passiver Immunität. In derselben Richtung, jedoch viel stürmischer, vollzieht sich dieser Prozeß bei einem Tiere, dem kein Heilserum verabreicht war: die Hyperämie ist schärfer ausgesprochen, die Mitosen treten in sehr großer Quantität auf. Diejenigen Zellen, welche sich in Polynukleare umwandeln, begegnen ausschließlich günstigen Existenzbedingungen. Erstens wird das ganze Gebiet reichlich mit Blut umspült, zweitens, da die neugebildeten Polynukleare von hier weggehen, so haben die zurückbleibenden Zellen nicht nur einen Überfluß an Nahrungsmaterial, sondern auch freien Platz für das Wachstum. Es findet eine reichliche Entwicklung von Megakaryocyten statt, wobei man in ihnen häufig Erscheinungen multipolarer Mitosen begegnet. Die Frage bleibt jedoch ungelöst, ob dieser Mitose auch die Teilung der Zelle selbst folgt, oder ob diese Mitose, wie auch Karpow meint, nur zu einer weiteren Zergliederung des Kernes führt. Jedenfalls führen intensive Ernährung und Wachstum des Protoplasmas und des Kernes, wie auch bei dem freilebenden Actinosphaerium Eichhorni, zu Degenerationserscheinungen, sowohl des Kernes, als

auch des Protoplasmas der Megakaryocyten und zum schließlichen Untergang der Zellen.

R. Hertwig deutet auf die Riesenzellen der Sarkome, als auf ein Beispiel der Hypertrophie der Zelle und des Kernes bei malignen Geschwülsten, hin [1]).

Um eine Erklärung zu geben, warum nun die malignen Geschwülste an solchen Stellen auftreten, welche am häufigsten von äußeren Insulten getroffen werden, sowie auch, warum sie so häufig bei chronischen Entzündungsprozessen entstehen, sagt Hertwig, daß Insulte und Infektion die Zellen aus den Grenzen normaler Verhältnisse herausführen, und die Zellen zu cytotypischem Lebensprozesse wieder zurückkehren, welcher ihnen früher eigen war. In unserem Falle tritt das cytotypische Zellwachstum deswegen auf, weil die Infektion eine grobe Verletzung der gewöhnlichen Verhältnisse der Milzelemente hervorbrachte.

Die Erklärung, welche wir für die Entstehung der Megakaryocyten in der Milz anführen, ist auch für alle anderen Fälle anwendbar, wo die Megakaryocyten in Gesellschaft mit bluterzeugenden Elementen, z. B. im Knochenmark, auftreten. So lange für sie also keine bestimmte Funktion gefunden und begründet wird, müssen wir, im Einverständnis mit der oben zitierten Flemmingschen Ansicht, die Megakaryocyten für ein Nebenprodukt der Lebenstätigkeit bluterzeugender Organe halten.

Es sind Fälle beschrieben worden, wo bei Menschen in der Milz und den Lymphdrüsen zahlreiche Megakaryocyten, außerdem in der Leber Nester, aus mehreren Lymphocyten und auch wieder Megakaryocyten bestehend, beobachtet wurden [2]). Ein derartiges Bild wurde durch Einschleppen von Megakaryocyten aus dem Knochenmark und ihre Vermehrung an neuen Stellen (Bildung von Metastasen) erklärt. Uns scheint die Ansicht wahrscheinlicher zu sein, nach welcher diese Erscheinung durch Metaplasie des lymphoiden Gewebes in das Knochenmarkgewebe und Bildung von Megakaroycyten an denselben Stellen und innerhalb des letzteren Gewebes erklärt wird.

[1]) a. a. O. S. 343.

[2]) G. Jawein, Über die Ursachen einer akuten Vergrößerung der Milz bei Vergiftungen und Infektionskrankheiten. Botkins Spitalgazette (russisch), 1899. — Jawein, Über die Ursachen des akuten Milztumors usw. Dieses Archiv, Bd. 161, 1900.

Bekanntlich beteiligt sich die Milz sehr energisch an der Zerstörung beschädigter Blutelemente. Deshalb ist es auch begreiflich, daß bei denjenigen Infektionskrankheiten und Vergiftungen, bei welchen am meisten Blutelemente leiden, auch die stärkste Vergrößerung der Milz stattfindet [1]).

Einer der wesentlichsten Schlüsse aus unserer Untersuchung besteht darin, daß die Milz bei der Infektion eine sehr wichtige Rolle spielt, indem sie einen sehr energischen Anteil in dem Kampfe des Organismus gegen Bakterien nimmt und eine der Stellen darstellt, wo Polynukleare massenhaft produziert werden. Indem wir die sehr wichtige Bedeutung der oben zitierten Arbeiten Dominicis in diesem Falle anerkennen, denken wir jedoch, daß seine Untersuchungen nicht definitiv die Frage über die Produktion der Polynukleare durch die Milz lösten, indem in seinen Experimenten die Milz selbst als Infektionsstelle (die Mikroben wurden in das Blut eingeführt) auftritt. Man konnte also die Entwicklung der Myelocyten in der Milz als das Resultat einer lokalen Infektion der Milz betrachten, wobei die Frage auftauchte, ob letztere auch auf einen entfernten Infektionsherd im Organismus reagieren würde? Unsere Untersuchungen haben dies bewiesen.

Vom Standpunkte Ehrlichs existiert, wenigstens unter normalen Bedingungen, eine scharfe Arbeitsteilung zwischen den bluterzeugenden Organen: das Knochenmark produziert nämlich Polynukleare, während die Milz Lymphocyten liefert. Dieser Vorbehalt hat aber — unter normalen Bedingungen — keine wesentliche Bedeutung, denn außerhalb der Infektionsperioden braucht der Organismus ja gar nicht die Menge der Polynuclearen, und das unbedeutende Bedürfnis an diesen kann auch durch die Tätigkeit des Knochenmarkes allein gedeckt werden. Erleidet aber der Organismus eine Infektion mit Mikroben, so beginnt, parallel mit der Steigerung der Intensität in der Tätigkeit des Knochenmarkes, auch die Milz zu fungieren. Wie wichtig dabei ihre Bedeutung ist, kann man aus ihrer bedeutenden Größe schließen. Freilich kann man einem infizierten Tiere ein infektionsfreies, normales

[1]) Siehe Michaelis, Ein Fall von riesenzelliger Degeneration der blutbildenden Organe. Verhandlungen des 19. Kongresses für innere Medizin, 1901, S. 573.

Tier gegenüberstellen. Man darf jedoch nicht vergessen, daß die Infektion etwas derartiges ist, was verhängnisvollerweise oft in die alltäglichen inneren Verhältnisse des Organismus eingreift und jedesmal eine verstärkte Produktion von Polynuklearen in der Milz veranlaßt.

Wohl kann man erwidern, daß man nicht die an einigen Tieren festgestellte Tatsache auch auf den Menschen übertragen darf. Es existiert aber schon eine Reihe von Untersuchungen, welche bewiesen haben, daß auch beim Menschen bei verschiedenen Infektionsprozessen und Anämien die Milz Myelocyten enthält [1]). Wenn man dabei in einigen Fällen in der Milz des Menschen auch keine Myelocyten gefunden hat, so muß man in Betracht ziehen, daß wir die menschliche Milz in der Mehrzahl der Fälle nur dann untersuchen können, wenn der Kampf zwischen dem Organismus und der Infektion mit einer Niederlage des ersteren geendet hat. Natürlicherweise könnte in allen diesen Fällen die Produktion von Myelocyten auch entweder vollständig fehlen, oder es könnte dieser Prozeß schon gegen Eintreten des Todes des Organismus aufhören.

IX.

Gefäßmessungen und Arteriosklerose.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute zu Kristiania.)

Von

Dr. Olaf Scheel,

Erster Assistent des Instituts.

Mit 10 Kurven.

Diese Messungen umfassen etwa 500 Fälle und wurden mit gütiger Erlaubnis meines Chefs, des Herrn Professor Dr. med. Francis Harbitz, zu dieser Arbeit benutzt.

[1]) Hirschfeld, Über myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen. Berlin. Klin. Woch., 1902, S. 702. — Kupjuweit, Über die Veränderungen der Milz bei perniziöser Anämie und einigen anderen Erkrankungen. D. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 80, 1904. — Sternberg, Über das Vorkommen von einkernigen, neutrophil granulierten Leukocyten in der Milz. Zentralbl. f. allg. Path., Bd. 16, 1905, Nr. 23 (Literaturangaben). — Erik Meyer und A. Heineke, Über Blutbildung in Milz und Leber bei schweren Anämien. Verh. d. D. Path. Ges. zu Meran, 1905.

Die Messungen wurden angefangen, um zu untersuchen, ob gesetzmäßige Verhältnisse für die Weite der Gefäße existieren; als es mir nach und nach klar wurde, daß eine solche Gesetzmäßigkeit existiere, war es mir darum zu tun, diese näher zu untersuchen und dadurch der Frage von der Arteriosklerose und anderen Verhältnissen näher zu treten, die auf diesem Wege beleuchtet werden können. Bei den später unternommenen mehr eingehenden Literaturstudien fand ich verschiedene meiner Ergebnisse bekräftigt; auffallend war es aber, wie unvollständig viele der früheren Untersuchungen waren, vielleicht speziell die Gefäßweiten angehend. Da nun meine Messungen teilweise neue Ergebnisse zeigen, und weil sie gleichzeitig verschiedene Verhältnisse berühren, die bei früheren Messungen getrennt untersucht wurden, hoffe ich, daß meine Resultate auf Interesse rechnen können.

Die Messungen der Gefäßweiten sind an den geöffneten und herausgeschnittenen Gefäßen an folgenden Stellen ausgeführt: Aorta ascend. und Arteria pulmonal. etwa 1 cm oberhalb der Semilunarklappen; Aorta thoracica beim Ursprunge der obersten Interkostalarterien; Aorta abdominal. gleich oberhalb des Abganges der Art. coeliaca. Bei Aorta ascend. und Art. pulm. habe ich immer die Biegung der Gefäßstämme berücksichtigt und mit den Klappen parallel gemessen. Weiter habe ich in den meisten Fällen die Körperlänge und die Länge der geöffneten Aorta in situ vor dem Überschneiden der Halsgefäße gemessen; dieses Maß ist vom Abgang der ersten Interkostalarterien bis zur Teilungsstelle der Arteriae iliacae communes genommen; diese Längenmessung der Aorta ist nicht besonders genau, weil die Stelle des Abganges der obersten Interkostalarterien wahrscheinlich nicht immer konstant ist und ab und zu kann dieses Maß vom Abgang einer Bronchialarterie genommen sein, eine Verwechselung, die in den Fällen leicht vorkommen wird, wo der Ursprung der obersten Interkostalarterien unregelmäßig ist. Endlich ist auch in den meisten Fällen die Länge der Aorta zwischen denselben Punkten nach der Herausnahme gemessen, um ihre Fähigkeit, sich zusammenzuziehen, ihre Retraktion, zu bestimmen.

Nicht in sämtlichen Fällen sind alle diese Messungen aus-

geführt; ich habe daher zur Beleuchtung verschiedener Fragen eine Auswahl des Materials treffen müssen.

Die Messungen der Gefäßweiten geben selbstverständlich keinen direkten Ausdruck für die Dimensionen der Gefäße intra vitam, so daß zwei Gefäße, die bei meinen Messungen ganz verschiedene Zahlen geben, deshalb unter dem Einfluß des Blutdruckes vielleicht denselben Umfang haben konnten; diesen physiologischen Umfang kennt man nicht so genau, weil man den Versuchen, die u. a. von Suter[1]) gemacht sind, um denselben in betreff der Aorta zu bestimmen, keine allgemeine Gültigkeit beilegen kann. Die postmortalen Messungen werden zunächst durch die eigene Gewebsmasse der Gefäßwand influiert, besonders in der Wachstumsperiode, aber am meisten durch die Elastizitätsverhältnisse, indem der Einfluß des Blutdruckes und der Längsspannung weggefallen ist. Auch die Todesstarre der glatten Gefäßmuskulatur kann auf die Messungen in gewissem Grade einwirken; Fuchs[2]) hat z. B. gefunden, daß der Diameter der Aorta bei Tieren 12 Stunden nach dem Tode um 5—12 % verringert wird. Ich habe von dem Einfluß der Todesstarre bei meinen Messungen abgesehen, weil sie immer unter Todesstarre unternommen sind und weil der Einfluß derselben sich wahrscheinlich einigermaßen gleichmäßig bei einer größeren Anzahl Messungen verteilen muß.

Obwohl somit die einzelnen Messungen verschiedenem Einfluß unterworfen sind, geben, wie man sehen wird, diese postmortalen Messungen Ergebnisse, die deutlich auf eine Gesetzmäßigkeit hinweisen, unter Voraussetzung einer hinreichend großen Anzahl Messungen; und indem man die Prinzipien der Berechnungen variiert, kann man in den Zahlenreihen einen Ausdruck des Einflusses der verschiedenen Momente auf die Maße erhalten, indem andere Momente hierdurch mehr oder weniger eliminiert werden. Bei dieser statistischen Methode habe ich keine mathematischen Korrektionen angewendet, sondern die Zahlenreihen in Kurven aufgeführt und ihre Regelmäßigkeit als Kriterium ihrer Zuver-

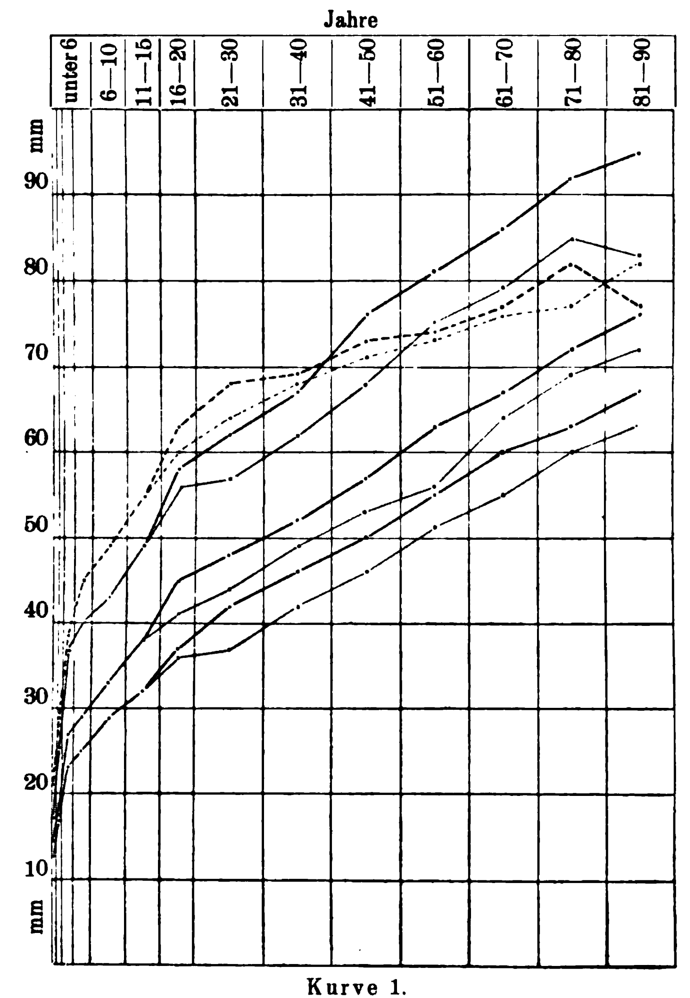
[1]) Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 39, 1897.
[2]) Zur Physiologie und Wachstumsmechanik des Blutgefäßsystemes. Habilitationsschrift. Jena 1902.

lässigkeit genommen. Da es nicht immer so viel auf die absoluten Zahlen als auf ihr gegenseitiges Verhältnis ankommt, haben die Kurven auch den Vorteil, daß die Relationen besser zu ihrem Recht kommen als in trockenen Tabellen. In der Tabelle ist außer den Durchschnittszahlen der Messungen auch die Anzahl der Fälle für jedes Durchschnittsmaß in Parenthese aufgeführt; hierdurch wird man sich über die schwachen Punkte, wo die Messungen zu sparsam gewesen sind, orientieren können.

Wenn ich im folgenden von einem engen, normalen oder erweiterten Gefäß rede, so gilt dies, im Anschluß an das früher erwähnte, also nur für den postmortal gefundenen Wert an den herausgeschnittenen Gefäßen, ohne Rücksicht auf die Dimensionen des Gefäßes unter phyisologischen Verhältnissen.

Alter	Aorta ascend. M.	Aorta ascend. Fr.	Art. pulm. M.	Art. pulm. Fr.	Aorta thorac. M.	Aorta thorac. Fr.	Aorta abdom. M.	Aorta abdom. Fr.
81—90 Jahre	9,5 (6)	8,3 (4)	7,7 (3)	8,2 (3)	7,6 (7)	7,2 (5)	6,7 (7)	6,3 (5)
71—80 „	9,2 (23)	8,5 (25)	8,2 (19)	7,7 (17)	7,2 (26)	6,9 (26)	6,3 (26)	6 (26)
61—70 „	8,6 (32)	7,9 (27)	7,7 (27)	7,6 (23)	6,7 (32)	6,4 (27)	6 (32)	5,5 (27)
51—60 „	8,1 (43)	7,5 (27)	7,4 (40)	7,3 (26)	6,3 (43)	5,6 (27)	5,5 (43)	5,1 (28)
41—50 „	7,6 (34)	6,8 (39)	7,3 (33)	7,1 (35)	5,7 (35)	5,3 (39)	5 (35)	4,6 (39)
31—40 „	6,7 (35)	6,2 (25)	6.9 (34)	6,8 (23)	5,2 (35)	4,9 (26)	4,6 (35)	4.2 (26)
21—30 „	6,2 (32)	5.7 (26)	6,8 (30)	6,4 (23)	4,8 (33)	4,4 (27)	4,2 (33)	3.7 (27)
16—20 „	5,8 (18)	5,6 (15)	6,3 (18)	6 (14)	4,5 (18)	4,1 (16)	3,7 (18)	3.6 (16)
11—15 „	4.9 (14)		5,5 (14)		3,8 (15)		3,2 (14)	
6—10 „	4,3 (4)		4,9 (4)		3,3 (5)		2,9 (5)	
3—5 „	4 (8)		4,5 (7)		2,9 (9)		2,5 (9)	
1—2 „	3,67 (11)		3.83 (11)		2,71 (11)		2.34 (11)	
unter 1 „	2,55 (18)		2,88 (18)		1,88 (18)		1.7 (18)	
unter 0 „	1,73 (20)		2,11 (20)		1,43 (20)		1,28 (20)	

Durchschnittszahlen in Zentimeter für die Gefäßweiten nach allen Messungen. Die Zahlen in Parenthese bezeichnen die Anzahl der Messungen jeder Altersklasse.



Kurve 1.
Die Gefäßweiten nach sämtlichen Messungen. Die Aorta mit vollem Strich gezeichnet, zu oberst ascend., dann thorac. und zu unterst abdom. Die Art. pulm. mit gebrochenem Strich gezeichnet. Beide Geschlechter bis zum Alter von 11—15 Jahren zusammengerechnet, später sind beide Geschlechter getrennt, Männer mit dickem, Frauen mit dünnem Strich gezeichnet.

In der Tabelle und Kurve 1 ist das Ergebnis sämtlicher Messungen aufgeführt, auch von den Fällen, wo eins oder mehrere Maße fehlen; die Weiten stehen als Ordinaten und die Altersgruppen mit gleichen Abständen für 10jährige Altersperioden als

Abszissen. Bis zum Alter von 15 Jahren sind beide Geschlechter zusammengeschlagen, nachdem ich mich davon überzeugt hatte, daß kein regelmäßiger Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern in jüngeren Jahren bestand; von 16 Jahren an sind beide Geschlechter getrennt. Man sieht nun, daß die Weite der Gefäße stets schon von der Zeit, wo das Gefäßsystem ausgewachsen ist, gleichmäßig zunimmt und daß die Maße für Männer, eine Altersklasse ausgenommen (Art. pulm. über 81 Jahre), höher als für Frauen derselben Altersklassen sind. Die Weite scheint für die verschiedenen Abschnitte der Aorta proportional zuzunehmen, aber für Art. pulm. ist das Verhältnis ein anderes. Im Anfang ist die Pulmonalis weiter als die Aorta, aber später kreuzen sich die Kurven für Art. pulm. und Aorta ascend., für Männer ungefähr im Alter von 40 Jahren, für Frauen etwa im Alter von 50 Jahren. Welche Bedeutung dies Verhältnis zwischen der Weite der Aorta asc. und Art. pulm. für die klinische Beurteilung der Akzentuation des zweiten Aorten- resp. Pulmonaltons haben kann, ist hier nicht der Ort zu diskutieren; um diese Frage zu erläutern, wären gleichzeitig sowohl klinische als anatomische Untersuchungen nötig.

Von früheren Messungen der Weiten sind nur Benekes[1]) von 1879 und Suters[2]) von 1897 vollständig, so daß sie Mittelwerte der verschiedenen Jahresklassen von der Geburt bis zum höchsten Alter geben können. Sie stimmen im großen und ganzen mit den meinigen überein, doch gelten Suters Messungen nur für die Aorta ascend. Thomas[3]) Messungen der Gefäßweiten sind nur an einer kleineren Anzahl Individuen unter 29 Jahren ausgeführt. Schiele-Wiegandts[4]) Messungen sind auch in zu geringer Zahl und gelten wesentlich Individuen im Alter von mehr als 20 Jahren.

Kurve 1 kann als dem einzelnen Individuum geltend betrachtet werden, welches den Durchschnitt aller derjenigen reprä-

[1]) Schriften der Gesellschaft z. Beförd. d. ges. Naturwissensch. zu Marburg. Bd. 11, Supplementsheft 2, 3, 4. Kassel 1879.

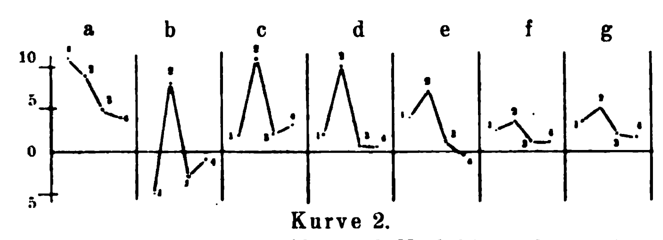
[2]) a. a. O.

[3]) Untersuchungen über die Größe und das Gewicht der anatomischen Bestandteile des menschlichen Körpers. Leipzig 1882.

[4]) Virchows Archiv. Bd. 82.

sentiert, von denen die Maße genommen sind, und sie zeigt dann, daß sich im ganzen erwachsenen Alter Einflüsse geltend machen, die eine stetige Erweiterung der Gefäße mit sich führen. Fragen wir nach der Natur dieser Einflüsse, so müssen wir zunächst bei der mechanischen Wirkung des Blutdruckes stehen bleiben, denn dieser Faktor wirkt gleichmäßig das ganze Leben hindurch.

Um unter sonst gleichen Verhältnissen die Wirkung des Blutdruckes zu untersuchen, habe ich die Fälle von chronischem Herzfehler gesammelt, die den Tod herbeigeführt und wenigstens ein Jahr lang Symptome gegeben haben, da der Mechanismus dieser Krankheitszustände wohl bekannt ist und u. a. die Wirkung der Druckverhältnisse auf das Herz als Dilatation und Hyper-



Kurve 2.
Differenz zwischen Herzfehler und Nephritis und sämtlichen Weitenmaßen. a) Aorteninsufizienz (7 Fälle); b) Mitralstenose (5 Fälle); c) Mitralinsuffizienz (3 Fälle); d) Mitralstenose u. Aorteninsufflzienz (8 Fälle); e) Mitralinsuffizienz u. Aorteninsuffizienz (5 Fälle); f) Chronische Nephritis (19 Fälle); g) Herzhypertrophie (51 Fälle). 1. Aorta asc. 2. Art. pulm. 3. Aorta thorac. 4. Aorta abdominal.

trophie der verschiedenen Herzabschnitte zeigt. Von diesen Fällen habe ich diejenigen getrennt, wo eins oder mehrere Weitenmaße fehlen; die übrigen sind nach dem Sitz des Klappenfehlers geordnet und in jedem Falle habe ich die Differenz zwischen den Maßen des betreffenden Klappenfehlers und den Durchschnittszahlen desselben Alters und Geschlechts von Tabelle I aufgeführt. Binnen jedem Klappenfehler habe ich so für jedes der vier Weitenmaße der Gefäße den Mittelwert der Differenzen in allen Fällen berechnet und diesen Mittelwert auf Kurve 2 in folgender Ordnung aufgeführt: Aorta asc., Art. pulm., Aorta thorac., Aorta abdominal.

Die verschiedenen Mittelwerte, die auf Kurve 2 in Millimeter aufgeführt sind, bezeichnen also die Differenz zwischen den Durchschnittszahlen für die Gefäßweiten des betreffenden Herz-

fehlers und den Durchschnittszahlen sämtlicher Messungen, so daß der Einfluß des Alters und Geschlechts eliminiert ist, und die Kurve 2 zeigt somit den Einfluß jedes einzelnen Herzfehlers auf das Gefäßsystem.

Die reine Aorteninsuffizienz (*a*) zeigt, wie zu erwarten war, Vermehrung aller Gefäßweiten, sowohl für Aorta als für Art. pulm.; bei langdauernden Aorteninsuffizienzen ist ja nicht bloß der linke, sondern auch der rechte Ventrikel hypertrophisch und dilatiert, gleichviel ob dies relativer Insuffizienz der Mitralklappen oder anderen Gründen zuzuschreiben ist.

Die reine Mitralstenose (+ Insuffizienz) (b) zeigt einen ganz anderen Typus; Art. pulm. ist, wie zu erwarten stand, stark erweitert; diese Erweiterung der Art. pulm. bei Mitralstenose ist früher von Beneke[1]) zahlenmäßig nachgewiesen. Die Aorta zeigt dagegen niedrigere Zahlen als normal für alle Maße; nun ist es eine alte Erfahrung, daß Mitralstenose eine konzentrische Atrophie des linken Ventrikels mit sich führen kann, weil dieser weniger Blut als normal durch die Stenose bekommt, und dies stimmt ganz mit den herabgesetzten Maßen der Aortenweite überein.

Die Mitralinsuffizienz (c) hat einen ähnlichen Typus, nur daß auch die Aortenmaße größer als normal sind; der linke Ventrikel ist ja bei diesem Klappenfehler hypertrophisch.

Wo Aorteninsuffizienz mit Mitralfehler kombiniert ist (d und e), bekommt die Kurve den Typus des Mitralfehlers; der Aortenfehler macht sich offenbar nicht in demselben Grade geltend, wenn er auch auf den Typus der Kurve einwirkt.

Obwohl diese Herzfehler nur in geringer Zahl repräsentiert sind, zeigen doch die Weiten der großen Gefäße typische Verhältnisse, die mit der Verteilung des Blutdruckes im Herzen und Gefäßsystem bei jedem einzelnen Klappenfehler gut übereinstimmen; es ist überflüssig auf diese Übereinstimmung näher einzugehen; zweifellos wird diese Methode durch eine mehr ausgedehnte Anwendung verschiedene klinische Verhältnisse in der Pathologie des Herzens beleuchten können; was uns hier zunächst

[1]) Die anatomischen Grundlagen der Konstitutionsanomalien des Menschen. Marburg 1878.

interessiert ist, daß diese Kurven den Einfluß des Blutdruckes auf die Gefäßweiten zeigen, vorausgesetzt, daß sie durch eine größere Anzahl Messungen bestätigt werden, und es liegt kein Grund vor, hieran zu zweifeln.

Nach demselben Prinzip habe ich die Kurve für 19 Fälle chronischer Nephritis (f) aufgeführt, wo der Blutdruck erfahrungsmäßig erhöht und das Herz hypertrophisch ist. Von Nephriten sind nur die langdauernden mitgenommen, nämlich chronische Nephritis mit Granulation bei Individuen über 31 Jahre; die akuten oder subchronischen ohne deutliche Granulation können zu diesem Zweck nicht angewendet werden. Auch für die Nephriten ergibt es sich, daß sämtliche Gefäßweiten vermehrt sind, auch diejenige der Art. pulm.; die Faktoren, die bei Nephritis Erhöhung des Blutdruckes bedingen, machen sich also direkt oder indirekt für beide Kreisläufe geltend.

Zuletzt ist die Kurve für 51 Fälle von Herzhypertrophie (g) verschiedener Ursache, teilweise infolge von Alkohol, aufgeführt. Klappenfehler und Nephritis sind ausgeschieden, aber nicht die arteriosklerotische Niere. In diesen 51 Fällen ist das Herzgewicht über 400 g bei Männern, über 350 g bei Frauen; die Absicht damit war, möglichst viele Fettherzen ohne entsprechende Hypertrophie auszuschließen. Die Kurve zeigt denselben Typus wie für die Nephriten; dagegen läßt sich darüber diskutieren, ob die Veränderung der Gefäße eine Folge der Herzhypertrophie ist, oder ob jedenfalls in einzelnen Fällen das umgekehrte Ursachenverhältnis existieren kann; ich komme später auf die Frage zurück; die Herzhypertrophie ist jedenfalls hier aufgeführt, um die Krankheiten zu sammeln, wo eine mechanische Ursache zur Vermehrung der Gefäßweiten, von vermehrter Herztätigkeit abhängend, entweder sicher vorliegt oder, was die Herzhypertrophie angeht, wenigstens zu vermuten ist. Beneke äußert auch in seiner Seite 142 zitierten Arbeit, daß eine Vermehrung des Blutdruckes die Gefäße erweitert, aber eine größere Sicherheit können seine Messungen in jener Arbeit nicht geben, weil keine hinreichende Rücksicht auf das Alter genommen ist.

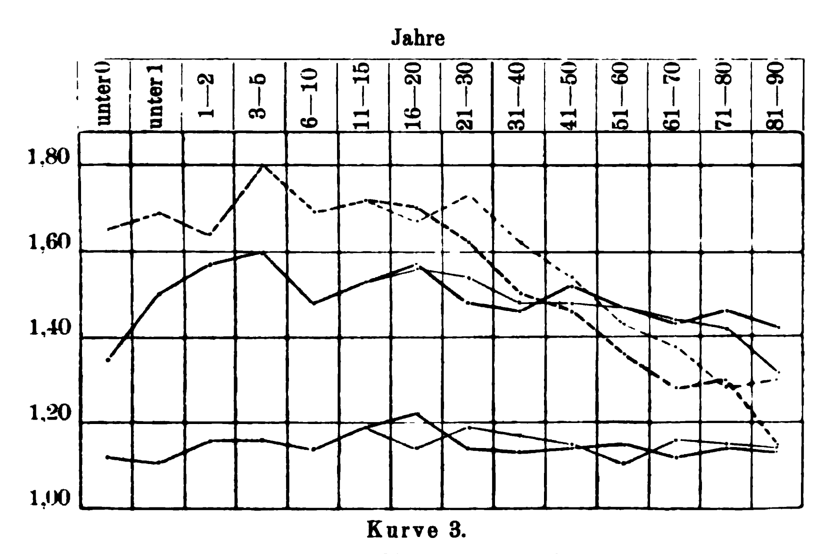
Wir halten also daran fest, daß ein pathologisch erhöhter Blutdruck eine Ausdehnung der Gefäße bewirkt, und es dürfte von Interesse sein, zu untersuchen, wie sich die Gefäße in dieser Hin-

sicht in der ersten Zeit nach der Geburt verhalten, da eine durchgreifende Änderung der Strömungs- und Druckverhältnisse im Herzen und in den großen Gefäßen vor sich geht. Wie bekannt, verläuft der Kreislauf während des Fötallebens so, daß das Blut vom rechten Atrium zum Teil durch das Foramen ovale bis zum linken Atrium passiert und von hier aus durch den linken Ventrikel in die Aorta hinaus; der Rest des Blutes läuft vom rechten Atrium durch den rechten Ventrikel in die Art. pulm. hinaus, aber von dieser wird wieder der größte Teil durch den Ductus Botalli in die Aorta hinübergeführt, während nur ein kleinerer Teil durch die Lungen die linke Herzhälfte erreicht.

Nach der Geburt schließt sich das Foramen ovale und der Ductus Botalli obliteriert, und die Strömungsverhältnisse am Anfang der großen Gefäße ändern sich. Aorta unterhalb des Ductus Botalli erhält dieselbe Blutmenge nach wie vor der Geburt; ich sehe hier vom Wegfall des Nabelkreislaufes ab, da der Einfluß dieser Blutmenge in allen hier geltenden Abschnitten des Gefäßsystemes derselbe bleibt; Art. pulm. bekommt mehr Blut als vor der Geburt, weil die Blutmenge, die früher das Foramen ovale passierte, jetzt der Art. pulm. zugute kommt; für die Aorta asc. gilt es, ob sie durch die Schließung des Foramen ovale mehr Blut verliert, als sie durch die Obliteration des Ductus Botalli gewinnt.

Um diese Frage mit Hilfe der Gefäßweiten zu beleuchten, ist es nicht hinreichend, die Kurve sämtlicher Maße der Gefäßweiten (Kurve 1) zu betrachten; die Steigerung ist im ersten Teil der Kurve zu steil, um die Weite der verschiedenen Abschnitte der Gefäße vergleichen zu können. Es gelten hier die gegenseitigen Relationen, und ich habe deshalb die Gefäßweiten der verschiedenen Altersklassen im Verhältnis zum Maß der Aorta abdom., das = 1 gesetzt ist, berechnet. Diese relativen Werte sind auf Kurve 3 aufgeführt, und betrachten wir die erste Hälfte der Kurve, die uns hier interessiert, so sehen wir, daß Aorta thoracica, die an den obersten Interkostalarterien gemessen ist, also unterhalb des Ductus Botalli, ungefähr parallele Werte mit Aorta abdom. hat. Aorta asc. dagegen zeigt vom Fötalleben bis zum postfötalen Leben eine ausgeprägte, nach und nach abnehmende Erweiterung im Verhältnis zu den unterhalb liegenden Teilen der Aorta; diese relativ stärkere Ausdehnung der Aorta asc. macht

sich wenigstens die ersten drei Lebensjahre geltend; für die Altersklassen 3—5 und 6—10 Jahre ist die Zahl der Messungen zu klein, um bestimmte Schlüsse daraus zu ziehen, da die Kurve ja auch hier einen unregelmäßigen Verlauf zeigt; aber es gilt eben die ersten Lebensjahre, und ich darf aus der gleichförmig steigenden Kurve dieser Periode analog den Verhältnissen bei Klappenfehler schließen, daß die Aorta asc. nach der Geburt mehr Blut als früher führt, so daß also die fötale Zufuhr durch das Foramen ovale



Kurve 3.

Die Gefäßweiten nach sämtlichen Messungen berechnet nach der Weite der Aorta abdom. = 1. Zu oberst Art. pulm. mit gebrochenem Strich, dann Aorta asc. mit vollem Strich und zu unterst Aorta thorac. mit vollem Strich. Beide Geschlechter bis zum Alter von 11—15 Jahren zusammengerechnet, später Männer mit dickem, Frauen mit dünnem Strich.

entschieden geringer gewesen ist als die Blutmenge, die vor der Geburt der Aorta asc. durch den Ductus Botalli entgangen ist, aber nach der Geburt durch den Lungenkreislauf der Aorta ascend. zugute kommt.

Zu erwarten wäre nun, daß die Art. pulm., die nach der Geburt mehr Blut als früher führt, auch eine relative Erweiterung zeigen würde, was die Kurve 3 nicht andeutet; aber hierbei ist zu bemerken, daß die Art. pulm. vor der Geburt unter dem Blutdruck des großen Kreislaufes steht; nachdem der Ductus Botalli einige

Wochen nach der Geburt obliteriert ist, ist der Blutdruck des kleinen Kreislaufs entschieden geringer als im großen.

Wir kehren zu den Gefäßweiten bei Krankheitszuständen zurück und lassen in der folgenden Bearbeitung des Materials die oben erwähnten Krankheitsgruppen aus, die einen hervortretenden Einfluß auf die Gefäßweiten zeigen, nämlich Klappenfehler, Nephritis und Herzhypertrophie; wenn dies nicht geschieht, werden nämlich die Maße z. B. für Karzinom unter den Mittelwert kommen, während sie dagegen ungefähr normal sind, mit Normalzahlen verglichen, von denen die erwähnten Gruppen ausgesondert sind. Mit diesen korrigierten Normalzahlen haben wir daher im folgenden zu rechnen.

Die Kurve von 38 Fällen von Karzinom (Kurve 4), in ähnlicher Weise wie für Herzfehler berechnet, zeigt normale

+ 2 mm
0
— 2

Kurve 4.

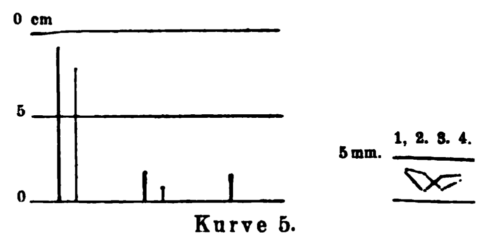
Differenz zwischen Karzinom und Lungentuberkulose und sämtliche Weitenmessungen in allen Fällen, Klappenfehler, Nephritis und Herzhypertohirpe ausgenommen, wo alle 4 Weitenmaße der Gefäße aufgeführt sind. a) Karzinom (38 Fälle); b) Lungentuberkulose (43 Fälle). 1. Aorta asc. 2. Art. pulm. 3. Aorta thorac. 4. Aorta abd.

Werte für Aorta asc. und Art. pulm., eine geringe Erweiterung für Aorta thorac. und abdom., die ich mir nicht näher erklären kann, sondern nur als Faktum registriere. Beneke (a. a. O. Seite 142) findet größere Maße für Aorta und kleinere für Art. pulm., Suter mit besserem Materiale dagegen normale Werte für Aorta ascend.

43 Fälle von Lungentuberkulose sind auf Kurve 4 nach denselben Prinzipien wie Karzinom aufgeführt; hierbei sind nur tödliche Fälle mitgerechnet, dagegen keine partiellen, rezenten oder abgelaufenen Lungentuberkulosen, Empyem, Pleuritis oder Miliartuberkulose ohne besonders hervortretende Lungenaffektion, auch nicht zwei Fälle akut verlaufender Lungentuberkulose. Aorta zeigt bei Lungentuberkulose normale Werte, Art. pulm. dagegen eine geringe Erweiterung, mit der Zirkulationsstörung im kleinen Kreislauf übereinstimmend. Beneke (a. a. O. Seite 142) findet relativ oft enge Arterienlumina bei phthisischen Prozessen, Suter normale Aorta asc.

Bis jetzt haben wir uns mit dem mechanischen Einfluß des Blutdruckes auf die Gefäßweiten beschäftigt, und wir werden später auf die Schlüsse zurückkommen, die hieraus gezogen werden können, um wenigstens einen Teil des Einflusses, den das Alter auf die Gefäßweiten hat, zu erklären, wie aus Kurve 1 hervorgeht.

Wir wollen jetzt zu dem Einfluß der Körperlänge übergehen und untersuchen, ob diese etwas von dem Unterschiede der Gefäßweiten beider Geschlechter erklären kann. Die Körperlänge ist als Ausdruck für das Körpergewicht genommen, und es ist klar, daß das Verhältnis zwischen der Höhe und dem Gewicht des Körpers nicht immer konstant ist; aber das Gewicht wird mehr als die Höhe durch krankhafte Änderungen beeinflußt und ist daher



Kurve 5.

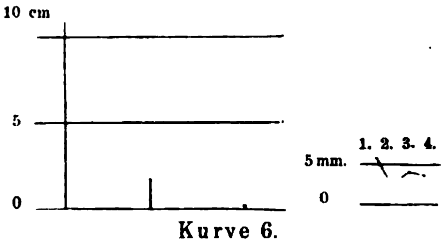
Differenz nach der Körperlänge von 16—80 Jahren. Die Kurve links zeigt von links nach rechts an: Körperlänge, Aortenlänge, Retraktion der Aorta. Die Kurve rechts zeigt die Gefäßweiten an. 1. Aorta asc. 2. Art. pulm. 3. Aorta thorac. 4. Aorta abdom. Dicker Strich: Männer, dünner Strich: Frauen.

zu unserem Zweck nicht so anwendbar. Zu dieser Untersuchung habe ich alle Fälle über 16 Jahre, Klappenfehler, Nephritis und Herzhypertrophie ausgenommen, angewendet, wo alle vier Weitenmaße für die Gefäße und ebenso die Körperlänge aufgeführt sind. Binnen jeder Altersklasse und jedem Geschlecht sind die Fälle in zwei Gruppen nach höherer und niedrigerer Körperlänge eingeteilt; die verschiedenen Maße, die in Betracht kommen, sind jetzt für alle Altersklassen zusammensummiert, für beide Gruppen getrennt und für jedes Geschlecht, und die Summe jedes Maßes ist mit der Anzahl der angewendeten Fälle dividiert. Für jedes Geschlecht erhält man somit die verschiedenen Maße als Durchschnittszahlen jeder der beiden Gruppen höherer und niedrigerer Körperlänge, und die Differenz zwischen diesen Durchschnittszahlen der zwei Gruppen ist auf der Kurve 5 aufgeführt; aber

da die beiden Gruppen in jedem Alter nicht immer die gleiche Anzahl von Fällen enthalten, werden diese Durchschnittsdifferenzen nur ein approximativer Ausdruck des Einflusses der Körperlänge auf die Gefäßmasse. Sämtliche Maße der Gefäße sind für die Gruppe am größten, wo die Körperlänge am größten ist.

Zum Vergleich führen wir auf Kurve 6 die Durchschnittsdifferenzen zwischen beiden Geschlechtern von sämtlichen Messungen von 16 bis 80 Jahren an. Hierzu haben wir die Werte der Gefäßweiten aus der Tabelle und für die übrigen Maße die Werte von der später besprochenen Kurve 7 benutzt.

Es ergibt sich aus den Kurven 5 und 6, daß eine Differenz der Körperlänge von etwa 10 cm sowohl zwischen beiden Geschlech-



Kurve 6.

Differenz zwischen beiden Geschlechtern für sämtliche Messungen von 16--80 Jahren. Die Kurve links zeigt von links nach rechts an: Körperlänge, Aortenlänge, Retraktion der Aorta. Die Kurve rechts zeigt die Gefäßweiten an. 1. Aorta asc. 2. Art. pulm. 3. Aorta thorac. 4. Aorta abdom.

tern als innerhalb jedes Geschlechtes eine entsprechende Differenz der Gefäßweiten mit sich führen wird, und diese beträgt für Aorta asc. etwa $\frac{1}{2}$ cm, für Art. pulm. etwa $\frac{1}{4}$ cm, für Aorta thorac. und abdom. 3—4 mm.

Um näher zu untersuchen, ob diese Abhängigkeit von der Körperlänge den Unterschied der Gefäßweiten beider Geschlechter genügend erklärt, werde ich hier die später näher besprochene Kurve 9 antizipieren, wo die Gefäßweiten beider Geschlechter bei einer Körperlänge = 100 berechnet sind; diese Kurve zeigt, daß sich jedenfalls kein größerer Unterschied zwischen beiden Geschlechtern geltend macht; die weibliche Aorta ist vielleicht ein wenig enger als die männliche, aber einen sicheren Schluß kann man daraus nicht ziehen, da diese Zahlen nach Millimetern ohne Dezimale berechnet sind.

Wir haben bis jetzt nur die Gefäßweiten und ihre Relation zu mechanischen Verhältnissen und zur Körperlänge besprochen. Wir wenden uns jetzt zur Behandlung der Aortenlänge und der elastischen Retraktion der herausgenommenen Aorta.

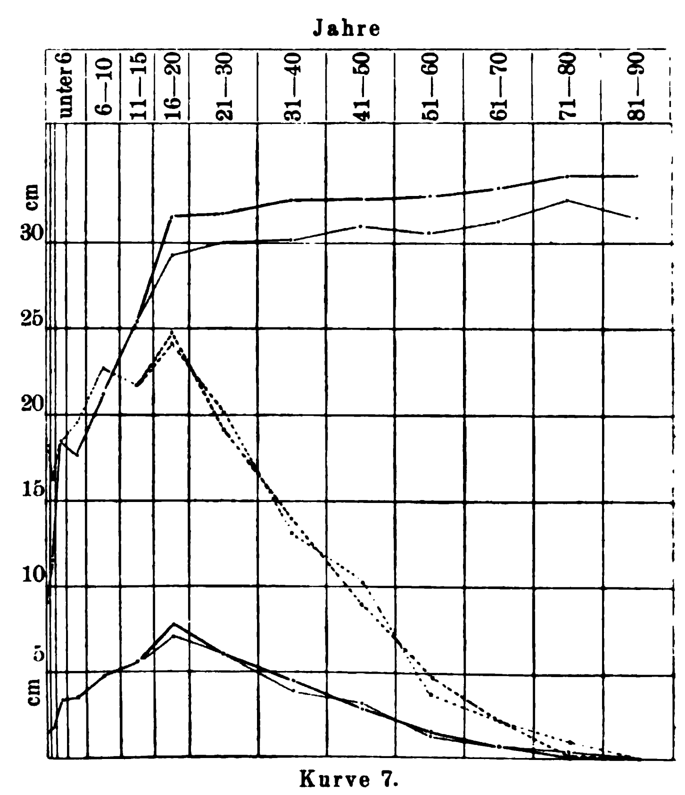
Diese Retraktion ist nun von zwei Momenten abhängig; einerseits von der Dehnung, worunter sich die Aorta im Körper befindet und die beim Losschneiden der Aorta aufgehoben wird, andererseits von den Elastizitätsverhältnissen der Aorta. Diese beiden Momente werden die Retraktion der herausgenommenen Aorta beeinflussen, und diese gibt daher keinen direkten Ausdruck für jedes einzelne Moment, sondern für ihr Zusammenwirken. Da meine Untersuchungen über die Elastizitätsverhältnisse der Aorta nur dieser Retraktion gelten, finde ich hier keinen Anlaß, dem Elastizitätsbegriff näher zu treten, sondern werde nur pointieren, daß ich das Wort Elastizität in dem alltäglichen, laienhaften Sinne und nicht in dem streng physikalischen anwende; ich nenne die Aorta bei einem jungen Menschen elastisch, wenn sie sich nach der Herausnahme gut zurückzieht, und weniger elastisch, wenn sie sich, wie bei älteren, weniger gut zurückzieht. Wo ich keine meßbare Retraktion der Aorta nach ihrer Herausnahme habe nachweisen können, ist daher von ihrer Elastizität im physikalischen Sinne nichts erwähnt.

An Kurve 7 habe ich die Werte für sämtliche Fälle, wo sowohl Körperlänge als Länge und Retraktion der Aorta gemessen sind, angeführt. Ich überzeugte mich erst davon, daß die Anzahl der Fälle hinreichend groß war, um der Kurve der Körperlänge, welche hier wegen Raumersparnis weggelassen ist, einen ziemlich ebenen Verlauf sowie die physiologische Herabsetzung über die vierziger bis fünfziger Jahre hinaus zu verleihen.

Die Kurve 7 zeigt, daß die Aortenlänge ziemlich gleichmäßig von 16—20 Jahren zunimmt; wie bekannt, findet man ja oft bei älteren Leuten einen leicht geschlängelten Verlauf der Aorta und auch der peripherischen Arterien. Umgekehrt nimmt die Retraktion von demselben Alter an ab. Um den Grad der Retraktion auch im Kindesalter beurteilen zu können, habe ich in allen Altern die Retraktion auf 100 cm Aortenlänge berechnet. Diese Kurve ergibt nun einen entschiedenen Unterschied zwischen dem Kindesalter und dem erwachsenen Alter; bis zum Alter von 16—20 Jahren

nimmt die Retraktion mit ein paar Unregelmäßigkeiten in der Kurve immer zu, um nach diesem Alter immer abzunehmen.

Nun könnte man sich denken, daß das Körperwachstum im Kindes- und Jünglingsalter von Belang wäre, und ich habe daher

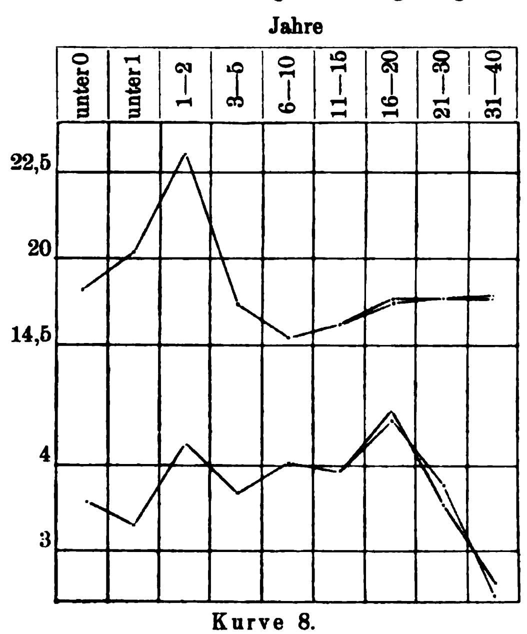


Kurve 7.

Maße in allen Fällen, wo die Körperlänge, die Länge und Retraktion der Aorta gemessen sind. Die oberste Kurve mit vollem Strich: Aortenlänge; die mittlere Kurve mit gebrochenem Strich: Retraktion der Aorta auf 100 cm Aortenlänge berechnet; die unterste Kurve mit vollem Strich: Retraktion der Aorta. Beide Geschlechter bis zum Alter von 11—15 Jahren zusammengerechnet, späterhin Männer: dicker Strich, Frauen: dünner Strich.

die Zahlen der Kurve 7 auf 100 cm Körperlänge berechnet. Diese berechneten Werte finden sich in der Kurve 8 und zeigen folgendes. Die Werte der Aortenlänge im Verhältnis zur Körperlänge schwanken ziemlich stark, was darauf zurückzuführen ist,

daß teils die Messung der Aortenlänge besonders bei Kindern etwas ungenau ausfällt, teils aber, was das wichtigste ist, daß die Anzahl der Untersuchungen der Altersperioden von 1 bis 10 Jahren zu gering ist; wir werden uns daher wesentlich auf die Altersklassen nach dem 11. Jahre beschränken und hier ergibt sich jedenfalls kein großer Unterschied. Die Werte der Retraktion sind aus demselben Grunde etwas ungleichmäßig, zeigen aber doch im

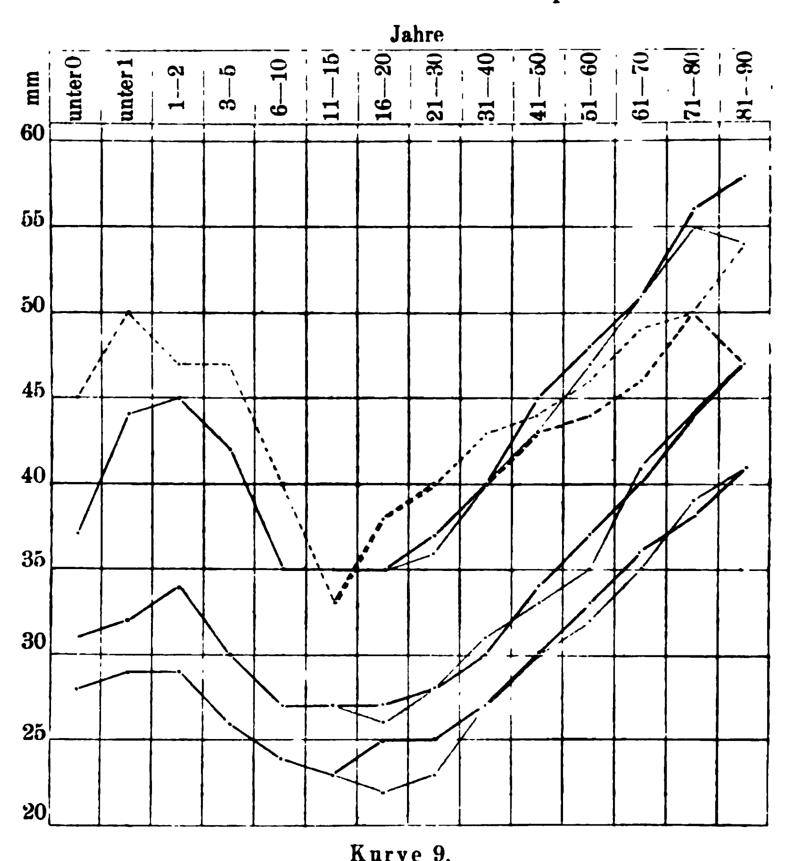


Kurve 8.

Oberste Kurve: Aortenlänge auf 100 cm Körperlänge berechnet; unterste Kurve: Retraktion der Aorta auf 100 cm Körperlänge berechnet. Beide Geschlechter bis zum Alter von 11—15 Jahren zusammengerechnet, später Männer: dicker Strich, Frauen: dünner Strich.

ganzen eine Zunahme bis zum Alter von 20 Jahren, und, was von besonderem Interesse ist, im Gegensatz zu den Werten der relativen Aortenlänge sieht man ein deutliches Herabsinken vom 21. Jahre an; wenn man dies mit den Ergebnissen der Kurve 7 vergleicht, geht daraus hervor, daß das Längenwachstum des Körpers im Kindesalter schneller geschieht als das Längenwachstum der Aorta, so daß die Aorta immer mehr gedehnt und ihre Retraktion daher immer größer wird; von der Zeit an, da der Körper ausgewachsen ist, hört dieses Mißverhältnis auf und die

physiologische Abnahme der Elastizität setzt dann sofort ein. Ich sehe hier von der Möglichkeit ab, daß sich das Wachstum der Aorta eine Zeit nach dem Aufhören des Körperwachstums fort-



Kurve 9.
Die Gefäßweiten auf 100 cm Körperlänge berechnet. Die Weiten von der Tabelle für sämtliche Fälle, die Körperlänge von sämtlichen Fällen, wo sie gemessen ist (453 Fälle). Die Aorta mit vollem Strich gezeichnet, zu oberst asc., dann thorac. und zu unterst abdom. Art. pulm. mit gebrochenem Strich gezeichnet. Beide Geschlechter bis zum Alter von 11—15 Jahren zusammengerechnet, später Männer: dicker Strich, Frauen: dünner Strich.

setzen könnte; eine solche Eventualität würde in derselben Richtung wie die Elastizitätsabnahme wirken, aber sie ist niemals nachgewiesen worden und könnte wohl auch kaum irgend einen wesentlichen Einfluß auf die ganze Altersklasse von 21—30 Jahren ausüben.

Um zu untersuchen, ob dieses Mißverhältnis zwischen dem Längenwachstum der Aorta und des Körpers bis zum 20 jährigen Alter auch für das Wachstum des Aortenumfangs gilt, habe ich an Kurve 9 sämtliche Gefäßweiten (von der Tabelle und Kurve 1) auf 100 cm Körperlänge berechnet (die Werte der Körperlänge rühren von allen 453 Fällen her, wo sie gemessen sind). Man sieht, daß die Gefäßweiten vom 1.—2. Jahre an im Verhältnis zur Körperlänge immer bis zum 6.—10. Jahre abnehmen, und eine deutliche Veränderung tritt erst von der Zeit ein, da der Körper ausgewachsen ist; dann fängt der Elastizitätsverlust auch hier an sich geltend zu machen, so daß die Gefäßweiten allmählich zunehmen. Von 6 bis zu 20 Jahren bleibt das Verhältnis ziemlich unverändert, was zwar der Kurve 8 über die Relation zwischen Retraktion und Körperlänge widerspricht; in der Kurve 9 sind die Gefäßweiten indessen in mehreren Fällen als die Körperlänge gemessen; die Fälle decken daher einander nicht genau; weiter sind die Werte nach Millimetern ohne Dezimalen berechnet, so daß kleinere Differenzen nicht zu ihrem Recht gelangen. Ich muß daher diese Kurve mit einer ähnlichen, in der gleichen Weise von Beneke (a. a. O. Seite 142) berechnet, supplieren. Seine Messungen sind im Kindesalter etwas zahlreicher als die meinigen und sind bis zum 20. Jahre für jedes einzelne Jahr berechnet; seine Kurven zeigen, daß der Aortenumfang im Verhältnis zur Körperlänge vom frühen Kindesalter abnimmt und im Pubertätsalter am geringsten ist; in dieser Periode ist die Kurve etwas uneben, hat aber jedenfalls ein Minimum zwischen 14 und 19 Jahren. Wahrscheinlich ist dies korrekter als meine Kurve 9 und die Übereinstimmung mit der Kurve 8 wird dann evident, so daß man daraus schließen kann, daß das Längenwachstum des Körpers bis zu 20 Jahre rascher geschieht als das Wachstum der Aorta in toto.

Von früheren Untersuchungen über die Aortenelastizität wollen wir die von Hiller[1]) erwähnen, welche die Retraktion bei Individuen über 16 Jahre betreffen; in dieser Periode decken seine Resultate die meinigen. Israel[2]) untersucht die Elastizität ausgeschnittener Stücke, ohne jedoch den Einfluß des Alters zu

[1]) Über die Elastizität der Aorta. Dissert. Halle 1884.

[2]) Dieses Archiv. Bd. 103.

spezifizieren. Thoma und Kaefer[1]) sowie Luck[2]) messen die Dimensionen der Art. iliaca ext. und anderer peripherischer Arterien bei wechselndem Binnendruck; diese Untersuchungen betreffen die Elastizität im physikalischen Sinne und können aus verschiedenen Gründen nicht gut mit meinen parallelisiert werden, ebensowenig wie die Versuche, die Fuchs[3]) an Tieren angestellt hat; es soll nur erwähnt werden, daß Fuchs an Hunden gefunden hat, daß die Längsspannung der Aorta von der Geburt bis zum erwachsenen Alter zunimmt und daß sie in Aorta abdom. stärker als in Aorta thoracica zunimmt, weil die hintere Körperhälfte rascher als die vordere wächst.

Wir wollen hier ein wenig bei den Gefäßverhältnissen im Jugendalter Halt machen; auf den Gefäßweiten des Jugendalters ist nämlich ein eigener Krankheitsbegriff basiert, „die angeborene Enge des Aortensystems". Dieser Begriff ist in die Pathologie durch Rokintansky und Virchow[4]) eingeführt und von letzterem näher entwickelt worden. Virchow stellt diese Hypoplasie des Aortensystems in direkte Kausalbeziehung zur Chlorose, zur hämorrhagischen Diathese und zur Hämophilie. In den typischen Fällen ist das Herz klein, in anderen vergrößert, und eben in diesen Fällen treten Symptome von Herzinsuffizienz als Folge des Widerstandes in der zu engen Aorta auf. Diese Individuen stehen oft in körperlicher Entwicklung zurück, leiden an Herzklopfen, Ohnmachtsanfällen usw. In den beschriebenen letal verlaufenden Fällen ist der Tod durch Herzinsuffizienz eingetreten. Die Berechtigung dieses Krankheitsbildes, welches in der Literatur bis auf unsere Tage einen festen Platz erhalten hat, muß von dem anatomischen Nachweis einer subnormal engen Aorta bei diesen Individuen abhängig gemacht werden; hierzu ist nicht nur eine etwaige Abmachung nach Augenmaß oder Fingermaß, sondern eine wirklich zahlenmäßige Messung erforderlich.

[1]) Dieses Archiv, Bd. 116.
[2]) Über Elastizitätsverhältnisse gesunder und kranker Arterienwände. Dissert. Dorpat 1889.
[3]) Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiol. Abt. 1900.
[4]) Über die Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien im Gefäßapparate usw. Berlin 1872.

Rokitansky und Virchow geben kein Maß an, auch viele von den späteren Verfassern nicht; sie erwähnen nur, daß die Aorta z. B. einen Zeigefinger aufnimmt, oder ganz einfach, daß sie zu eng ist oder sogar, daß eine angeborene Enge vorliegt (Stoll-Krotowski, Fräntzel, Dejerine, Hansemann, Ortner, Pel, Leyden, Lewinsky, Geigel, einige von Ritoóks Fällen), oder auch ist der Querschnitt gemessen (Kuhlenkampff). Von diesen Fällen können wir daher vorläufig absehen und wollen uns im folgenden nur mit denen beschäftigen, wo Maße angegeben sind. Es fällt dann sofort auf, daß keine dieser Messungen mit Normalzahlen von demselben Alter und Geschlecht verglichen sind, sondern mit mehr oder weniger unsicheren Mittelzahlen, z. B. in Vierords Tabellen. Unter diesen Fällen müssen wir zuerst von dem Zehnterschen[1]) absehen, wo ein angeborener Defekt im Septum ventriculorum bestand, so daß die Druckverhältnisse abnorm waren. Von den übrigen wollen wir erst die Fälle anführen, wo die Aorta in der Höhe der Klappen oder gleich oberhalb dieser gemessen ist; jedem Fall sind meine Durchschnittswerte der Aorta asc. für dasselbe Alter und Geschlecht in Parenthese beigefügt; zu diesem Vergleich habe ich meistens meine Zahlen als Durchschnitt der dem bezüglichen Alter nächstliegenden 5 Jahre berechnet, in einem Falle wo es der Anzahl meiner Messungen besser entsprach, als Durchschnitt der nächstliegenden 3 Jahre.

Diamant[2]), Frau, 16 Jahre .... 5,5 cm (5,4)
Apelt[3]), Fall 2, Mann, 17 Jahre .... 5,5 „ (5,5)
Tuczeck[4]), Fall 1, Frau, 19 Jahre .... 7,0 „ (5,6)
Ritoók[5]), Fall 3, Mann, 19 Jahre ..... 5,5 „ (5,8)
Apelt[3]), Fall 1, Mann, 21 Jahre .... 5,0 „ (5,9)
Knövenagel[6]), Mann, 21 Jahre ..... 6,0 „ (5,9)
Bruberger[7]), Mann, 22 Jahre, etwas über
2 Zoll .... = 5,2 „ (5,8)

[1]) Dissert. Erlangen 1896.
[2]) Dissert. Straßburg 1889.
[3]) Deutsche med. Wochenschr. 1905.
[4]) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1879.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med. 1907.
[6]) Berl. klin. Wochenschr. 1878.
[7]) Berl. klin. Wochenschr. 1870.

Cohn[1]), Mann, 26 Jahre .... 6,0 cm (6,2)
Ritoók[2]), Fall 1, Mann, 27 Jahre .... 6,5 „ (6,2)
Ritoók[2]), Fall 4, Frau, 27 Jahre ..... 6,0 „ (5,9)
Küssner[3]), Fall 2, Mann, 28 Jahre .... 6,5 „ (6,6)
Riegel[4]), Mann, 29 Jahre .... 5,5 „ (6,6)
Tuczek[5]), Fall 2, Frau, 37 Jahre ..... 6,2 „ (6,2)

Die Messsungen, welche in diesen und anderen Fällen (Wiesel, Grimm, Küssner, Ritoók) an anderen Stellen der Aorta vorgenommen sind, sollen hier nicht angeführt werden, weil fast nie die spezielle Höhe, wo die Messungen gemacht sind, angegeben ist, und der Vergleich mit meinen Normalzahlen daher ganz unsicher wird.

In den oben angeführten Fällen, wo die Aorta asc. in der Höhe oder gleich oberhalb der Klappen gemessen wurde, sind die Zahlen bald höher, bald niedriger als meine Normalzahlen; wenn man das Experiment unternimmt, die Differenzen zu berechnen, zeigt es sich, daß die Werte der „angeborenen engen Aorten“ durchschnittlich um 0,09 cm kleiner sind als meine Werte von sämtlichen in demselben Alter Gestorbenen und man muß dabei erinnern, daß die Körperlänge nur in einem Falle von „enger Aorta“ angegeben ist und weiter, daß meine Normalzahlen auch Fälle von Herzfehler usw., also von abnorm weiten Aorten, einschließen.

Es wird hieraus klar, daß die Berechtigung des Krankheitsbegriffes „angeborene Enge des Aortensystems“ nicht aufrecht gehalten werden kann, da er eine anatomische Basis vermißt. Der einzige Verfasser, der sich früher auf Grund wirklicher Normalwerte über diese Frage ausgesprochen hat, Suter (a. a. O.), ist zu demselben Ergebnis gelangt.

Von einem anderen Gesichtspunkte aus muß man allerdings zugeben, daß sich in den Pubertätsjahren ein Zustand relativer Enge des Aortensystems entwickeln kann, der einen mechanischen Widerstand gegen die Herztätigkeit darbieten und dadurch klinische

[1]) Fortschritte der Medizin 1899.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. 1907.
[3]) Berl. klin. Wochenschr. 1879.
[4]) Berl. klin. Wochenschr. 1872.
[5]) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1907.

Bedeutung erlangen kann. Wie oben im Anschluß an Kurve 8 und 9 erwähnt, geschieht das Körperwachstum bis zum 20. Lebensjahre schneller als das Aortenwachstum; es entsteht dadurch ein immer zunehmendes Mißverhältnis zwischen dem Totalwachstum des Körpers und dem Aortenlumen, und dieses Mißverhältnis wird noch dadurch vergrößert, daß die Aorta immer mehr in die Länge gedehnt wird; man kann sich nun vorstellen, daß sich dieses Mißverhältnis speziell geltend machen wird, wenn das Körperwachstum bei gewissen Individuen besonders rasch vor sich geht, und daß die Sache noch erschwert wird, wenn diese Individuen eine anstrengendere körperliche Arbeit in den Pubertätsjahren anfangen; man wird dann eine relative Enge der Aorta erwarten können, die aber nicht angeboren, sondern erworben ist. In dieser Verbindung mag auch daran erinnert werden, daß das Körperwachstum in den Pubertätsjahren physiologisch schneller als in den vorhergehenden und nachfolgenden Jahren vor sich geht, und daß dieses raschere Längenwachstum bei Mädchen etwas früher eintritt als bei Knaben[1]). Es fehlt mir an Kompetenz, um mich über die klinische Bedeutung dieser Frage aussprechen zu können.

Wenn wir die bis jetzt gewonnen Ergebnisse der Messungen zusammenhalten, ergibt es sich zuerst, daß die stetige Zunahme der Weiten und der Länge der Aorta im erwachsenen Alter im umgekehrten Verhältnis zur elastischen Retraktion der Aorta steht, und es leuchtet ein, daß diese Veränderungen eine gesamte Ursache haben, nämlich die fortwährende Abnahme der Elastizität der Aorta im erwachsenen Alter.

Wir haben nachgewiesen, daß der Unterschied der Gefäßweiten bei beiden Geschlechtern zum wesentlichen Teile, wenn nicht ausschließlich, durch den Unterschied der Körperlänge erklärt wird; wir haben weiter den hervortretenden Einfluß festgestellt, den die mechanische Wirkung des Blutdruckes auf die Gefäßweiten jedes einzelnen Alters ausübt, und es ist klar, daß diese mechanische Wirkung nicht nur unter pathologischen Verhältnissen eine Rolle spielt, sondern daß auch der physiologische

[1]) Quetelet, zit. nach Thoma, a. a. O. S. 140.

Blutdruck in derselben Richtung wirken muß. Wenn man nun bedenkt, daß die Erweiterung der Gefäße und die Abnahme der Retraktion schon von der Zeit an einsetzt, da der Körper ausgewachsen ist, so muß man eine wesentliche Ursache hierzu in der Wirkung des Blutdruckes suchen, die sich immer geltend macht; das ganze Leben hindurch währt die Abnahme der Elastizität und die Zunahme der Gefäßweiten fort, und dies in so vollständig gleichmäßiger und progressiver Weise, daß man zu dem Schlusse berechtigt sein muß, daß die Erweiterung und der Elastizitätsverlust der Aorta zu einem gegebenen Zeitpunkte zum wesentlichen Teil ein Faktor des Blutdruckes in der verlaufenen Zeit ist. Mit anderen Worten, der Einfluß des Alters auf die Elastizitätsverhältnisse der Aorta (und der Art. pulm.), wie es aus meinen Kurven hervorgeht, ist zum wesentlichen Teile der mechanischen Wirkung des Blutdruckes zuzuschreiben.

Der Blutdruck hängt nun von zwei Faktoren ab, von der Herzarbeit und von dem peripherischen Widerstande; Variationen dieser beiden Faktoren können auf den Blutdruck einwirken; aber eine bleibende Zunahme des peripherischen Widerstandes muß, wenn der Kreislauf ungestört fortbestehen soll, eine dauernde Erhöhung der Herzarbeit und dadurch eine Hypertrophie des Herzens mit sich führen. Die verschiedenen Menschen leben nun unter einem individuell verschiedenen Blutdrucke, und von allen Faktoren, welche diese individuellen Variationen bedingen, einerseits z. B. starke körperliche Arbeit und vielleicht Alkohol, andererseits z. B. stillsitzende Lebensweise bei schlecht ernährten Individuen, müßte man erwarten, daß sie bis zu einem gewissen Grade auf die Gefäßweiten einwirken und sich in diesen abspiegeln würden; selbst wenn das Herz z. B. während einer Krankheit atrophiert, sollten die Gefäße ihre erworbenen Eigenschaften bewahren. Hieraus würden sich einige der individuellen Variationen der Gefäßweiten innerhalb desselben Alters und Geschlechts erklären.

Indessen sind die Variationen innerhalb desselben Alters doch zu groß, als daß sie nur in dieser Weise erklärt werden könnten. Ich führe für einige Altersklassen die Variationen der Aorta asc. in allen Fällen, Klappenfehler, Nephritis und Herzhypertrophie ausgenommen, an; der Unterschied zwischen dem größten und kleinsten Werte ist, wenn er als Prozent des Durchschnittsmaßes bei

diesen Altersgruppen berechnet wird, für Männer 21—30 Jahre 48%, für Frauen 41—50 Jahre 36%, für Männer 71—80 Jahre 23%; zur Erklärung dieses Unterschiedes genügt nicht der Unterschied der Körperlänge ; zum Vergleich führen wir den größten pathologischen Wert der Aorta asc. an, nämlich bei einer Aorteninsuffizienz eines 61 Jahre alten Mannes; dieser Wert ist um 31% höher als die Durchschnittszahl sämtlicher Messungen von Männern derselben Altersgruppe. Die Variationen des Blutdruckes können daher offenbar nicht alle Variationen der Gefäßweiten erklären, sondern wir müssen zu individuellen Variationen der Widerstandsfähigkeit der Gefäße gegen die Wirkung des Blutdruckes unsere Zuflucht nehmen, und diese Variationen können teils als angeboren gedacht werden, auf Struktureigentümlichkeiten der Gefäßwandungen beruhend, oder auch unter verschiedenen Einflüssen erworben sein, z. B. Gifte oder konstitutionelle Krankheiten, welche die Gefäßwandungen schwächten. Mein Material gibt mir zu einer näheren Würdigung dieser Verhältnisse keinen Anhalt.

Es wird jetzt von großem Interesse sein zu untersuchen, ob man eine Übereinstimmung zwischen dem Elastizitätsverlust der Aorta und dem Auftreten der Arteriosklerose nachweisen kann. Behufs dieser Untersuchung habe ich jene Fälle angewandt, wo sowohl Körperlänge als Aortaweiten gemessen sind, ausgenommen alle Fälle von Klappenfehler, Nephritis und Herzhypertrophie, welche als solche einen ausgesprochenen Einfluß auf die Gefäßweiten besitzen.

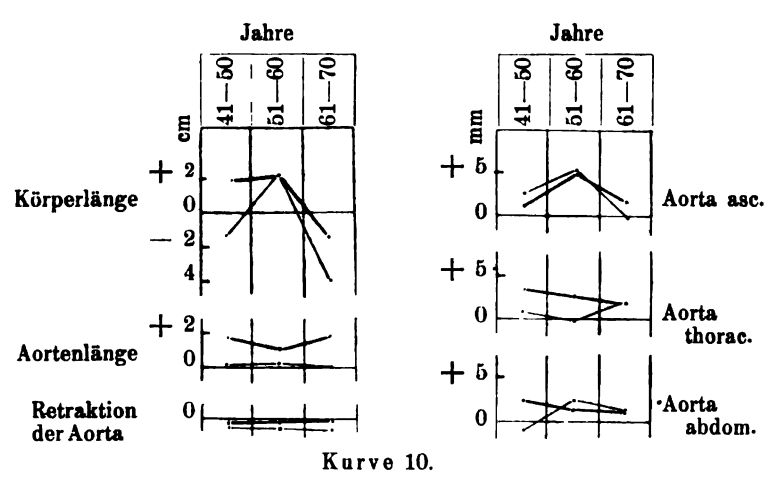
In diesem Material habe ich mich zuerst über das Aussehen der inneren Aortenfläche in den verschiedenen Altern orientiert. In den frühsten Kindesjahren ist die Intima glatt, vom 11. Jahre an treten weiße Stippchen und weißgeprickte Längsstreifen auf, besonders nach hinten zu zwischen den Interkostalarterien; etwas später fangen weißgeprickte Flächen an, besonders an der hinteren Wand im Abdominalteile. Diese Veränderungen, welche auf Fettdegeneration der Intima beruhen und gewöhnlich nicht der Arteriosklerose zugerechnet werden, nehmen von den dreißiger Jahren an ab und sind mit den fünfziger Jahren verschwunden. Etwa

von dieser Zeit an findet man auch kaum mehr eine Aorta mit vollständig glatter Intima. Das nächste Stadium makroskopisch wahrnehmbarer Veränderungen bezeichnet eine mehr oder weniger undeutliche Längsrunzelung der inneren Aortenfläche; sie setzt mit den zwanziger Jahren ein und nimmt immer an Häufigkeit zu, um wieder abzunehmen und mit den siebziger Jahren zu verschwinden. Etwas später, in den dreißiger Jahren, treten vereinzelte kleine arteriosklerotische, erhabene Plaques bei einzelnen auf, aber erst von den vierziger Jahren an werden sie häufiger, und von den fünfziger Jahren an findet man zahlreichere und größere Plaques mit immer zunehmender Verkalkung und Atherombildung, und von den siebziger Jahren an hat die Arteriosklerose einen solchen Grad erreicht, daß die Aorta in den meisten Fällen mit zahlreichen Plaques, welche oft degeneriert und verkalkt sind, besetzt ist. Im Gegensatz zu vielen früheren Verfassern habe ich keinen auffallenden Unterschied in den makroskopisch wahrnehmbaren Lokalveränderungen der Arteriosklerose beider Geschlechter feststellen können.

Ich habe nun innerhalb jeder Altersklasse und jedes Geschlechtes die Fälle nach dem Grade der Lokalveränderungen an der inneren Aortenfläche in zwei möglichst gleich große Gruppen geteilt; diese Lokalveränderungen habe ich ihrer Schwere und Bedeutung nach in der Reihenfolge, in der sie oben dargestellt wurden, angeordnet, also: glatte Intima, weiße Stippchen und weißgeprickte Längsstreifen, weißgeprickte Flächen, Längsrunzelung, arteriosklerotische Plaques in zunehmender Zahl, zuletzt mit zunehmendem Zerfall und Verkalkung. In den jüngeren Jahren wird der Unterschied zwischen den zwei Gruppen wesentlich Fettdegeneration kontra glatte Intima gelten, von den dreißiger und besonders von den vierziger Jahren an erst Arteriosklerose kontra Fettdegeneration und glatte Intima, in den höheren Altern dann ein höherer Grad der Arteriosklerose kontra geringeren. Innerhalb jeder Altersklasse habe ich für jedes Gefäßmaß die Differenz zwischen den Durchschnittszahlen beider Gruppen bestimmt, und diese Differenzen sind für einige Altersklassen in K u r v e 10 wiedergegeben, so daß das Vorzeichen der Gruppe entspricht, wo die Lokalveränderungen der Aorta am meisten ausgesprochen sind. Die Altersklassen über 70 Jahre konnten dabei nicht in

Betracht kommen, weil die überwiegende Zahl der Fälle in diesem Alter so stark ausgesprochene Arteriosklerose zeigte, daß sich hier Gruppen von etwa derselben Größe nicht leicht unterscheiden ließen.

In den jüngeren Altersklassen existiert kein regelmäßiger Unterschied der zwei Gruppen; die fettdegenerierten Aorten sind bald weiter, bald enger als die glatten, was dem verhältnismäßig sparsamen Material zuzuschreiben ist; diese Altersklassen werden daher nicht in der Kurve mitberücksichtigt. Erst von den vierziger



Kurve 10.

Differenz nach dem Grade der Arteriosklerose in sämtlichen Fällen, Klappenfehler, Nephritis und Herzhypertrophie ausgenommen. Dicker Strich: Männer, dünner Strich: Frauen.

Jahren an zeigt sich in den folgenden drei Dezennien ein ziemlich gleichmäßiger Unterschied; trotzdem die Zahl der Fälle bei dieser Teilung in zwei Gruppen auch hier gering ist, sind die Werte der Aortenlänge und -weite fast überall am größten in der am meisten arteriosklerotischen Gruppe, und daß nicht ein Unterschied der Körperlänge hier maßgebend ist, geht aus einem Vergleich mit der Kurve 5 hervor. Nur die Werte der elastischen Retraktion der Aorta sind in den arteriosklerotischsten Gefäßen geringer, was ganz mit den größeren Weiten übereinstimmt, weil die Retraktion und die Gefäßumfänge bei gleicher Körperlänge umgekehrt proportional sind.

Also; der Einfluß der Arteriosklerose auf die Elastizität und Umfänge der Aorta ist derselbe, den wir früher für die mechanische Wirkung des Blutdruckes haben kennen gelernt, so wie diese sich z. B. in dem Einfluß des Alters kundgibt. Nun entsteht die Frage, ob die Arteriosklerose von den mechanischen Druckverhältnissen in derselben Weise abhängig ist, wie die Elastizität und die Gefäßumfänge, ob also die mit dem Alter zunehmende Gefäßerweiterung und die mit den Jahren zunehmende Häufigkeit und Intensität der Arteriosklerose beide zusammen auf eine im wesentlichen mechanische Ursache zurückgeführt werden können, so daß dieselben Gesetze für beide Prozesse gelten. Man könnte zwar auch denken, daß die Erweiterung der Aorta und die arteriosklerotischen Lokalveränderungen verschiedener Natur wären und verschiedene Ursachen hätten, so daß die Arteriosklerose, wenn sie als selbständige Erkrankung von den vierziger bis fünfziger Jahren an auftritt, die Gefäßwandungen schwächen und dadurch dem Blutdrucke bessere Gelegenheit zur Gefäßerweiterung geben könnte.

Zur Erörterung dieser Frage könnte man untersuchen, ob die Arteriosklerose häufiger und stärker auftritt in den Fällen, wo die Gefäßumfänge aus nachweislich mechanischer Ursache vermehrt sind. Meine Fälle von Klappenfehlern sind indessen zu sparsam, um dieses Verhältnis betreffs der Aorta zu untersuchen, und bei Nephritis und Herzhypertrophie ist die Erweiterung kaum so ausgesprochen, daß man bei einer so geringfügigen Anzahl von Fällen diese Frage sicher zu erledigen erwarten könnte. Wir wollen uns daher an die Lungenarterie halten, die bei Herzfehlern oft eine entschiedene Erweiterung zeigt; es liegt ja kein Grund vor, daran zu zweifeln, daß die Arteriosklerose der Lungenarterie denselben Gesetzen folgt wie die der Aorta, in Übereinstimmung mit dem, was bei der Erweiterung der Fall ist. In meinem Untersuchungsmaterial ist leider die Arteriosklerose der Lungenarterie nicht systematisch notiert, bei den Herzfehlern nur in vier Fällen, nämlich bei zwei Frauen mit Mitralstenose, 29 und 39 Jahre alt, bei einem 48 Jahre alten Manne mit Aorteninsuffizienz + Mitralstenose und bei einem 30jährigen Manne mit Aorteninsuffizienz + Mitralinsuffizienz. In allen diesen Fällen war die Lungenarterie erweitert, sogar mehr als durchschnittlich bei den respektiven

Klappenfehlern, und die Individuen waren in einem Alter, wo die Arteriosklerose normal wohl niemals die Lungenarterie befällt, wo sie im ganzen verhältnismäßig selten ist und fast nie denselben Grad wie in der Aorta annimmt. Die Arteriosklerose hatte also in diesen Fällen eine mechanische Ursache und war mit einer abnorm starken Erweiterung verbunden. Diese Sachlage entspricht also ganz den Verhältnissen, welche die Kurve 10 illustriert, und spricht in der Richtung, daß die Arteriosklerose denselben Gesetzen wie der Elastizitätsverlust und die Erweiterung folgt.

Es ist übrigens eine alte Erfahrung, daß die Pulmonalsklerose vorzugsweise bei Zirkulationshindernissen im kleinen Kreislaufe entsteht. Thorel[1]) erwähnt von der Pulmonalsklerose, daß sie namentlich bei starker Stase im kleinen Kreislauf auftritt, z. B. bei der Mitralstenose, jedoch erst nach den vierziger Jahren. Dittrich[2]) hat als erster auf die Pulmonalsklerose mit Verkalkung bei Mitralstenose aufmerksam gemacht.

In dieser Verbindung muß ich auch einen Fall von angeborenem Herzfehler berühren, den ich bei einer 28jährigen Frau mit offenstehendem Ductus Botalli untersucht habe[3]); die Lungenarterie war sackförmig erweitert und bis in die letzten Verzweigungen arteriosklerotisch; im Hauptstamm lag ein verkalkter Herd vor; diese Sklerose mußte von der starken Druckerhöhung herrühren; die Lungenarterie stand durch den offenen Ductus Botalli unter Aortendruck und der rechte Herzventrikel war enorm vergrößert. Auch in anderen Fällen von offenstehendem Ductus Botalli ist die Lungenarterie sklerotisch gefunden, und, wie es scheint, eben in den Fällen, wo der Pulmonaldruck am meisten gesteigert ist.

Aus all diesem folgert, daß arteriosklerotische Lokalveränderungen der Pulmonalarterie durch mechanische Steigerung des Blutdruckes entstehen können; aus den Verhältnissen bei Herzfehlern geht hervor, daß die Sklerose erst auftritt, nachdem der Druck eine gewisse Zeitlang gesteigert gewesen und eine Erweiterung des Gefäßes mit sich geführt hat; wenn wir dies mit der Kurve 10 zusammenhalten, müssen wir schließen, daß der höchste

[1]) Lubarsch u. Ostertags Ergebnisse, IX. Jahrg., 1. Abt., S. 1000.
[2]) Zitiert nach A. Fränkel: „Arteriosklerose" in Eulenburgs Realenzyklopädie 1894, Bd. II.
[3]) Norsk Magazin for Lägevidenskaben. 1907, S. 372.

Grad von Arteriosklerose bei den am meisten erweiterten Gefäßen auftritt, weil dieselbe mechanische Ursache diese beiden Veränderungen bedingt, so daß die Gefäße, welche aus irgend einer Ursache am frühesten erweitert werden und ihre Elastizität einbüßen, aus demselben Grunde auch am frühesten den arteriosklerotischen Lokalveränderungen anheimfallen.

Diese Auseinandersetzung führt mich also zu der Auffassung, daß die Elastizitätsabnahme und Erweiterung der Aorta derselbe Prozeß ist, der später zu Arteriosklerose führt, und daß dieselben Gesetze, die für die Elastizitätsabnahme gelten, im großen und ganzen auch für die Arteriosklerose gelten müssen, und ferner, daß die Veränderung der Gefäßwandung schon von der Zeit an einsetzt, da der Körper ausgewachsen ist, und daß sie sich unter der Wirkung des Blutdruckes gleichmäßig fortsetzt, bis die höchsten Grade der Arteriosklerose erreicht sind. Dasselbe gilt auch von der Pulmonalarterie.

Was wir oben von der Bedeutung des Blutdruckes für die Gefäßweiten hervorgehoben haben, muß also auch für die Arteriosklerose gelten, und ebenso müssen die supponierten individuellen Variationen der Widerstandsfähigkeit der Gefäßwandung gegen die mechanische Wirkung des Blutdruckes auch ihren Einfluß auf den Grad der Arteriosklerose in den einzelnen Fällen ausüben. In diesem Sinne wird die Arteriosklerose also eine Folge des Blutdruckes sein; aber auch ein umgekehrtes Verhältnis existiert bis zu einem gewissen Grade, indem die arteriosklerotischen Gefäße ihrerseits der Herztätigkeit vermehrten Widerstand leisten; betrachtet man nämlich W. Müllers[1]) Tabellen über das Muskelgewicht des Herzens in verschiedenen Altern nach Abzug des subpericardialen Fettes und der großen Gefäßstämme, so sieht man, daß das absolute Gewicht des Herzens und ebenso sein relatives Gewicht im Verhältnis zum Körpergewicht sowohl bei Männern als bei Frauen in dem erwachsenen Alter bis zum 70jährigen Alter zunehmen, erst dann nimmt das absolute Herzgewicht wieder ab,

[1]) Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg und Leipzig 1883.

offenbar als Folge der Altersatrophie. Diese Gewichtszunahme kann kaum etwas anderem als dem Einfluß der Arteriosklerose zugeschrieben werden, entweder direkt oder vielleicht auch indirekt durch Nierenveränderungen; die Bedeutung, die hierbei der Sklerose der peripheren Gefäßverzweigungen zukommt, kann nicht für sich beurteilt werden.

Ich erinnere hier auf das oben (Seite 143) von dem Verhältnis der Herzhypertrophie zur Gefäßerweiterung Gesagte; es wurde dort erwähnt, daß die Veränderung der Gefäße vielleicht teilweise die Herzhypertrophie bedingen könnte; diese Möglichkeit muß also zugegeben werden, aber in welcher Ausdehnung läßt sich nicht näher sagen.

Das Verhältnis zwischen Arteriosklerose und Gefäßerweiterung zeigt sich, wie die Kurve 10 ergibt, bei einer etwas größeren Anzahl Fälle ziemlich konstant, aber binnen den Einzelfällen kann dieses Verhältnis mehr oder weniger variieren, so daß in demselben Alter und Geschlecht ein weiteres Gefäß weniger arteriosklerotisch als ein engeres sein kann. Noch größere Variationen begegnet man betreffs der Verteilung der Arteriosklerose in den verschiedenen Gefäßbezirken, und was besonders die peripherischen Arterien angeht, gibt der Grad der Arteriosklerose in dem einen Gefäß, z. B. in Radialis, kein sicheres Maß ab für ihren Grad in einem anderen peripherischen Gefäße, z. B. im Gehirn oder im Herzen oder in der Aorta. Ich erwähne dies, um zu zeigen, wie unsicher die Beurteilung des Grades der Arteriosklerose sein kann, besonders die klinische; und auch pathologisch-anatomisch muß man bei der Beurteilung des Grades der Arteriosklerose nicht nur die Lokalveränderungen der Aorta, sondern auch ihre Erweiterung berücksichtigen und vielleicht vorzugsweise die letztere, weil man dadurch in größeren Reihen von Fällen einen ziffernmäßigen Ausdruck für den Grad der Arteriosklerose unter irgend einem Einflusse, den man zu untersuchen wünscht, z. B. Alkohol, erlangen kann.

Selbstverständlich ist das mechanische Moment in der Pathogenese der Arteriosklerose auch früher anerkannt worden und hat einen mehr oder weniger hervortretenden Platz eingenommen. Am stärksten ist es von T h o m a[1]) hervorgehoben worden, der seine

[1]) Zieglers Beiträge 1891.

Auffassung dahin zusammenfaßt, daß „die primäre Arteriosklerose auf einer durch verschiedenartige allgemeine Ernährungsstörungen veranlaßten Schwächung der Gefäßwand beruht, welche sich physikalisch durch eine Elastizitätsabnahme kundgibt. Letztere hat zur Folge eine stärkere Dehnung der Gefäßwand durch den Blutdruck, eine Erweiterung des Gefäßlumens, eine Verlangsamung des Blutstromes und endlich eine Bindegewebsneubildung in der Intima". Bei einer anderen Gruppe von Arteriosklerose, die Thoma als sekundär benennt, liegt die Ursache in einer Endarteriitis der peripherischen Verzweigungen, die einen Zirkulationswiderstand und dadurch eine Verlangsamung des Blutstromes in den größeren Gefäßen mit Ausgang in Arteriosklerose bewirkt. Sein Resultat hat Thoma auf ganz anderen Wegen, als in dieser Arbeit verfolgt sind, erlangt. Mein Standpunkt grenzt, soweit ich sehen kann, jedenfalls nahe an den Thomaschen; indessen legt Thoma ein nicht geringes Gewicht auf die verschiedenartigen Momente, welche eine Schwächung der Gefäßwand herbeiführen könnten, und andererseits geht nicht aus seinen Arbeiten hervor, daß die Veränderungen, die zu der eigentlichen Arteriosklerose führen, sich schon von den Jugendjahren an gleichmäßig und progressiv entwickeln.

Die mechanische Auffassung von Thoma hat großen Anklang gefunden, ist aber noch nicht allgemein anerkannt. Es scheint im ganzen, daß die verschiedenen Verfasser die Bedeutung des Blutdruckes für die Entstehung der Arteriosklerose in dem Sinne auffassen, daß eine Steigerung des Blutdruckes über das normale hinaus, durch die eine oder die andere Ursache hervorgerufen, erforderlich wäre. Und diese Ursache der Drucksteigerung tritt besonders in den Vordergrund, wenn die Rede von der Ätiologie der Arteriosklerose ist.

Als ätiologische Faktoren für die Arteriosklerose ist sozusagen alles mögliche angeführt worden: vorwiegend sitzende Lebensweise bei Überernährten, vorwiegend sitzende Lebensweise bei schlecht Ernährten, starke Körperanstrengungen, zu eiweißreiche Ernährung, rein vegetabilische Ernährung, Tabak, starker Teegenuß, Blei und vor allem Alkohol, Diabetes, Gicht, Rheumatismus chron., akute Infektionskrankheiten, andauernde Gemütsbewegungen, Heredität; kurz gesagt, man findet sich den heterogensten und

zum Teil unter sich streitigen Faktoren gegenüber. Es ist selbstredend, daß es für die meisten dieser schädlichen Einflüsse schwierig fallen wird, sie in ein direktes Ursachenverhältnis zu einem Prozesse zu bringen, der sich so exquisit chronisch wie die Arteriosklerose entwickelt, und daß der Umstand, daß die Arteriosklerose bei einem Individuum auftritt, das einem oder mehreren dieser Einflüsse unterworfen ist, daher nicht ohne weiteres bedeutet, daß diese Einflüsse in casu die alleinige Ursache der Arteriosklerose seien.

Die ganze Frage von der Ätiologie der Arteriosklerose scheint einer Revision zu bedürfen, und hierzu wird die ausschließlich klinische Würdigung, nach dem S. 166 Gesagten, sehr unsicher sein; die Beurteilung des Einflusses eventueller ätiologischer Momente müßte in erster Reihe eine pathologisch-anatomische sein unter Berücksichtigung der in jedem Falle vorliegenden klinischen Umstände, und sie müßte in der Weise geschehen, daß man immer Fälle derselben Altersklasse vergleicht, und daß man ferner das Gewicht nicht überwiegend auf die arteriosklerotischen Lokalveränderungen legt, sondern vielleicht noch mehr auf die Gefäßweiten; man wird dann dem Fehler entgehen, ein über das Normale erweitertes Gefäß als normal anzusehen, weil die arteriosklerotischen Plaques fehlen, und kann dadurch die Verhältnisse auch im jüngeren Alter besser beurteilen. In dieser Weise könnte man ein besseres Resultat von einer Untersuchung über die ätiologischen Faktoren der Arteriosklerose als bisher erwarten, und diese Faktoren müßten ihren Einfluß durch den Blutdruck ausüben, entweder durch eine Erhöhung desselben oder durch eine Schwächung der Widerstandsfähigkeit der Gefäßwand einem an sich unveränderten Blutdruck gegenüber. Eine solche Untersuchung geht über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinaus, weil sie einer sowohl klinischen als anatomischen Bearbeitung eines größeren Materiales bedürfte.

X.

Über die Altersveränderungen der Ganglienzellen im Gehirn.

Von Dr. M. Mühlmann,
Prosektor in Baku-Balachany.

Unter dem gleichen Titel hat Herr Dr. Y. Saigo einen Artikel in diesem Archiv, Bd. 190, S. 124, veröffentlicht, worin er auf die pigmentöse Degeneration als besonders ausführlich von Sander und Marinesco beschriebene Altersveränderung der Ganglienzellen hinweist (S. 125 u. 129). Diese Auffassung konnte nur daher kommen, weil Herr Saigo die Arbeiten von Sander und Marinesco nicht gelesen hatte, sondern, wie er selbst angibt, aus zweiter Quelle zitiert. Wenn er dieselben gelesen hätte, hätte er erfahren, daß Sander[1]) die Altersveränderungen des Gehirns überhaupt nicht untersuchte, sondern bloß diejenigen des Rückenmarkes, und Marinesco[2]) eine kleine Mitteilung machte, worin nur Schlüsse angegeben sind und keine genauen Angaben über die Zahl der untersuchten Individuen, über die Methode der Untersuchung, worin keine Zeichnungen zu finden sind, kurz, worin diejenigen Kriterien fehlen, welche eine Untersuchung als „besonders ausführliche" bezeichnen ließen. Wenn Herr Saigo die Mitteilung von Marinesco gelesen hätte, hätte er auch erfahren, daß Marinesco schon längst, vor sieben Jahren, dasjenige, was Herr Saigo in seinem Artikel zu tun versuchte, bereits getan hat, indem er nachwies, daß Metschnikoffs Theorie, wonach die Ganglienzellen bei älteren Individuen von Makrophagen gefressen werden, irrtümlich ist und daß die angeblichen Makrophagen nicht Leukocyten, sondern Gliazellen sind.

Die Fettpigmentdegeneration (lipochrome D.), wie ich sie nannte, ist jetzt als Seneszenzerscheinung der Ganglienzellen allgemein anerkannt und hat eine ziemlich alte Geschichte, die ausführlich in meinem Vortrag „Über die Veränderungen der Nervenzellen in verschiedenem Alter" [3]) dargelegt ist. Dieser Vortrag fand im Jahre 1900 statt, also in demselben Jahre, als die erwähnten Untersuchungen von Marinesco und Sander erschienen sind, und wer unsere Arbeiten sowie die Daten derselben näher kennen lernt, wird wohl leicht einsehen, daß wir alle drei unabhängig voneinander arbeiteten. Aus dieser und meinen nachfolgenden Untersuchungen ist zu ersehen, daß ich, gegenüber Herrn Saigo, der Meinung bin, daß es sich hierbei um eine degenerative Erscheinung handelt, der die Erscheinungen des Lebens entsprechen. Die Berufung auf die Untersuchung Hansemanns bezüglich der Gehirne Mommsens und Bunsens wird wohl wenig beweisen, weil Hansemann[4]) nur makroskopische Verhältnisse studierte. Angenommen, daß den

[1]) Untersuchungen über Altersveränderungen im Rückenmarke. Deut. Zeitschr. f. Nervenhlk., Bd. 17, 1900.

[2]) Mécanisme de la senilité et de la mort des cellules nerveuses. Comptes rendus des séances de l'académie des sciences, t. 130, 1900.

[3]) Verh. d. D. Path. Ges., Bd. 3.

[4]) Über die Gehirne von Mommsen, Bunsen und Menzel. Stuttgart 1907.

grobanatomischen senilen Veränderungen mikroskopische entsprechen, was zweifellos der Fall ist, wird es gewagt sein, die bei subtiler Untersuchung gewonnenen anatomischen Verhältnisse den oberflächlichen Beobachtungen des alltäglichen Lebens gegenüberzustellen. „M o m m s e n und B u n s e n wiesen bis zum hohen Alter außerordentliche Geistesschärfe.“ Das sind Erfahrungen, die ganz subjektiv sind. M o m m s e n kannte ich nicht, aber B u n s e n habe ich in seinen letzten Lebensjahren gesehen und gehört. Er ward schwerhörig, sah immer schlechter, das Gedächtnis besonders auf Gesichter, verließ ihn immer mehr, der Gang ward schwierig, kurz, er hatte alle Erscheinungen des Seniums wie jedermann. Von geistiger Produktion war lange keine Rede mehr. Man darf selbstverständlich einen B u n s e n nicht mit unsereinem vergleichen; in diesem Fall wird er vielleicht außerordentliche Geistesschärfe aufgewiesen haben. Will man aber wissenschaftlich vorgehen und nur mit unzweideutigen Tatsachen hantieren, muß man den alten B u n s e n mit dem jungen, den alten M o m m s e n mit dem jungen vergleichen. Wir haben ja kein Maß, mit welchem wir die genialen Äußerungen berühmter Leute messen könnten, und wie psychologisch, können wir das auch anatomisch nicht tun. Dagegen können wir sowohl von den berühmtesten Leuten als vom Gewimmel sagen, daß sie als Kinder wachsend unfraglich große Erfindungen alle Tage machen, die für das Kind, im Verhältnis zu seinem vorhergehenden Zustand, vielleicht bewundernswerter erscheinen als die Erfindung des Genies für den Erwachsenen. Man bedenke, daß das Kind als Idiot zur Welt tritt und innerhalb 1—2 Jahren gehen, sprechen, erkennen lernt: das sind Gewinnste, deren Vergleich mit den Erfindungen des Genies nur bei oberflächlicher Betrachtung paradox erscheinen können. Das Genie sowohl wie das Kind hat eine Anlage, die es zu seinen Erfindungen allmählich kommen läßt. Aber wie ungeheuer groß sind die Übergänge vom Zustand der Tabula rasa zum Verständnis des Äußeren, vom Idiotismus zum Gedächtnis Hunderter von Worten, ganzer Lieder, und wie gering ist für das Genie der Übergang von seinen Ideen zu seinen Erfindungen. Prägt man sich diese Verhältnisse etwas ein, so kommt man folgerichtig zum Verständnis der Tatsache, daß die anatomischen Verhältnisse des Hirnwachstums den objektiven Beobachtungen des täglichen Lebens entsprechen, daß den größten Erwerb das Gehirn in den ersten Lebensjahren macht. Mit der Zeit wird der Gewinn verhältnismäßig immer geringer, weil das Wachstum des Gehirns frühzeitig Hemmungen bekommt, die anatomisch nachweislich sind und zu degenerativen Veränderungen führen. Die stark entwickelte lipochrome Degeneration der Ganglienzellen des alten Individuums ist die Folge der während des Lebens angehäuften Störungen und die Präludie zum Ende [1]).

[1]) Über die Ursache des Alters. Wiesbaden 1900. — Atrophie und Entwicklung. D. Med. Woch., 1900, Nr. 41. — Weitere Untersuchungen über die Veränderungen der Nervenzellen des Menschen in verschiedenem Alter. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 58, 1901. — Über die Veränderungen der Nervenzellen in verschiedenem Alter beim Meerschweinchen. Anat. Anz., 1901. — Über die Veränderungen der Hirngefäße in verschiedenem Alter. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 59. — Das Wachstum und das Alter. Biol. Zentralbl., 1901.

Zusatz zu vorstehender Mitteilung.

Von Dr. v. Hansemann.

Da Herr Geheimrat Orth mir freundlichst gestattet hat, zu den vorstehenden Ausführungen des Herrn Dr. Mühlmann mich zu äußern, so erlaube ich mir in kurzem folgendes anzuführen. Herr Dr. Saigo teilt mir mit, daß er tatsächlich die beiden Arbeiten von Sander und Marinesco im Original nicht gelesen habe, und daß er deshalb zu den Ausführungen des Herrn Mühlmann nichts zu bemerken habe.

Was mich selbst betrifft, so möchte ich hervorheben, daß Herr Mühlmann sich im Irrtum befindet, wenn er sagt, daß ich nur makroskopische Verhältnisse studiert hätte. Ich habe in der Tat die Gehirne von Mommsen, Bunsen und Menzel, soweit es mir notwendig schien, auch mikroskopisch untersucht. Indessen hat sich bei dieser Untersuchung nichts herausgestellt, was der Mitteilung wert gewesen wäre. Ich habe ferner zu bemerken, daß ich selbstverständlich nicht geleugnet habe, daß Männer, die in dem Alter wie die drei genannten standen, Alterserscheinungen aufgewiesen hätten. Wenn Herr Mühlmann aber speziell auf Bunsen hinweist, von dem er angibt, daß er ihn in den letzten Lebensjahren gekannt habe, daß er schwerhörig geworden sei, daß er immer schlechter gesehen habe, daß ihn das Gedächtnis besonders für Gesichter verlassen habe, ihm immer mehr der Gang schwierig wurde, so deutet das alles darauf hin, daß Herr Mühlmann Bunsen nicht genügend gekannt hat. Sonst würde er wissen, daß Bunsen nicht erst in seinen letzten Jahren schwerhörig war, sondern schon seit sehr vielen Jahren, und zwar schon in der Zeit seiner besten Leistungsfähigkeit, und daß er diese Schwerhörigkeit mit dem ihm eigenen liebenswürdigen Humor gelegentlich zum Ausdruck brachte. Bunsen hatte zuweilen Anfälle von schlechtem Gedächtnis für Gesichter, und wer ihn kannte, wußte ganz genau, daß dieser Gedächtnisfehler nicht auf mangelhafter Geistesfähigkeit beruhte, sondern weit andere Gründe hatte. Daß er weniger gut sah, ist bei seinem Alter wohl kein Wunder, zumal er bekanntlich auf ein Auge angewiesen war. Die mangelhafte Sehschärfe im höheren Alter hängt aber bekanntlich nicht von der Gehirntätigkeit ab, sondern von Altersveränderungen peripherischer Natur. Auch der schwierige Gang war durchaus nicht auf Veränderungen im Gehirn zu beziehen, sondern hing ebenfalls wesentlich von peripherischen Veränderungen ab und bezog sich hauptsächlich auf Arthritis deformans, die aber den üblichen Grad eines älteren Individuums nicht überschritt. Ich habe aber auch direkt darauf hingewiesen, daß an dem Gehirn von Bunsen Alterserscheinungen bemerkbar waren, ich habe nur behauptet, daß diese Alterserscheinungen nichts mit der Dementia senilis zu tun hätten, und daß sie sehr wohl ohne eine solche bestehen können. Darüber hinaus bin ich meines Wissens nicht gegangen.

XI.
Über Knochen- und Bindegewebseinschlüsse in Krebsperlen.

(Aus dem Wiener Pathologisch-anatomischen Institute.)

Von

Dr. J. Erdheim.

(Hierzu Taf. VI.)

Kürzlich hatte ich Gelegenheit, einen jener nicht gerade häufigen Fälle von Karzinomentwicklung auf dem Boden einer osteomyelitischen Fistel zu untersuchen, der infolge einiger histologischer Besonderheiten, nämlich der Anwesenheit von Knochensplittern und hyalinen Bindegewebsfäden mitten in den Krebsperlen, mitteilenswert erscheint.

Thomas F., 44 Jahre alter landwirtschaftlicher Gehilfe, wurde 1888 auf der Abteilung weiland Prof. v. Mosetigs wegen Osteomyelitis des linken Unterschenkels operiert und vollständig geheilt, so daß er seiner Arbeit nachgehen konnte. Im November 1906 schwoll aber das Bein von neuem an und begann zu schmerzen. Kurz darauf brach die kranke Stelle wieder auf, worauf sich aus der Fistelöffnung kleine Knochenteilchen entleerten. Der Pat. war von da an bis zu seiner neuerlichen Aufnahme auf die gleiche Abteilung am 8. März 1907 bettlägerig.

Jetzt fand sich eine unterhalb der Patella beginnende alte Operationsnarbe, an die sich eine langgestreckte, bis in die Mitte des Unterschenkels reichende, ein übelriechendes Sekret absondernde, granulierende Fläche anschloß. An der Grenze zwischen der Narbe und dem granulierenden Geschwür sitzt ein stark prominierender, blumenkohlförmiger Tumor, der als Karzinom angesprochen wurde. Am 16. März 1907 wurde das Bein im mittleren Drittel des Oberschenkels amputiert und dem Pathologisch-anatomischen Institute zur Untersuchung übersandt. Der Pat. verließ am 11. April 1907 geheilt die Abteilung.

An der in der Längsrichtung durch die amputierte Extremität angelegten Sägefläche sah man schon makroskopisch deutlich ein tiefreichendes Übergreifen des Tumors auf das Knochengewebe der Tibia.

Es wurde zur histologischen Untersuchung mit dem Messer ein Stück von dem über die Haut prominierenden Teile des Tumors entnommen und überdies mit der Säge eine Scheibe vom tumordurchwachsenen Knochen abgetragen, die über das Tumorgebiet bis in die tumorfreien Knochenpartien hinausreichte. Die knochenhaltigen Gewebsstücke mußten vor dem Einbetten entkalkt werden.

Der histologische Befund des prominierenden, blumenkohlförmigen Teiles der Geschwulst ergab das gewöhnliche Bild des Plattenepithelkarzinoms. Die Krebsstränge und Alveolen von geringen Dimensionen, die Krebsperlen klein, das stark infiltrierte Stroma weist mehrere zwischen die Krebsstränge geratene Schweißdrüsenknäuel auf.

Die freie Oberfläche des Tumors ist nur an wenigen Stellen exulzeriert. so daß das Geschwulststroma bloßliegt. An den meisten Stellen ist der Abschluß an der Oberfläche ein epithelialer, aus Karzinomzellen bestehender. Am Rande des Tumors geht die normale Epidermis ohne scharfe Grenze in die wesentlich differente, karzinomatöse Deckschicht des Tumors über. Entsprechend dem pilzförmig überhängenden Rande hat sich der Tumor ein gutes Stück unter die normale Epidermis vorgeschoben, sie erst aufgerichtet und dann fast bis zur Berührung mit der übrigen Hautoberfläche umgekrämpt, wie das Ribbert in seiner Geschwulstlehre in anschaulicher Weise schildert und abbildet. Auch noch das folgende, ebenda besprochene Verhalten findet sich in unserem Falle: an mehreren Stellen der Tumoroberfläche wird das karzinomatöse Deckepithel von einer kurzen Strecke unveränderter Epidermis abgelöst.

Unser Hauptinteresse wendet sich dem im Knochen vorwachsenden Tumoranteile zu.

Hier ist der Geschwulstcharakter ein etwas anderer, und zwar nicht nur dadurch, daß das Stroma viel reichlicher ist und Knochenbälkchen führt, sondern es sind die Krebsstränge sehr bedeutend größer, mit freiem Auge auf Distanz bequem sichtbar. An den sehr unregelmäßig gestalteten Krebssträngen ist auf der Höhe der Entwicklung eine unscheinbare Basalzellenlage vorhanden (in allen Figuren mit b bezeichnet), auf die eine sehr verschieden hohe Schicht des Stratum spinosum (c) folgt. Zumeist ist auch ein stark entwickeltes Stratum granulosum (d) zu sehen. Das Zentrum ist von einer sehr großen, geschichteten, aus zahlreichen Perlen zusammengesetzten Hornmasse eingenommen (e).

Dort, wo sich die Tumorausläufer gegen den Knochen hin verlieren, werden die Krebsnester kleiner, von mehr rundlichen Formen, und die Hornperlen sind nicht zusammengesetzt, sondern einfach. Weiter peripherwärts sind die Nester noch kleiner, führen keine Krebsperlen mehr. Auch das Stratum granulosum ist nicht überall vorhanden, und die meist vorgeschobenen, kleinen, unregelmäßigen Krebsnester bestehen außer aus der Basalzellenlage ausschließlich aus einem Stratum spinosum mit sehr deutlichen Interzellularbrücken.

Wie so oft im Kankroid findet man auch hier häufig an den größeren Krebsnestern eine Strecke lang die Verhornung bis an die äußerste Peripherie gediehen, so daß die Hornlamellen das Bindegewebe berühren. An diesen Stellen

sieht man dann regelmäßig im Bindegewebe ein Rundzelleninfiltrat, und zahlreiche Fremdkörperriesenzellen umlagern die bloßliegenden Hornmassen. Ebenfalls nicht selten findet man die Wand eines großen Krebsnestes in allen ihren Schichten geborsten, und durch den so entstandenen Spalt entleert sich die tote Hornmasse, die von Fremdkörperriesenzellen umlagert wird.

Das Stroma des Tumors zeigt folgendes Verhalten: In jenem Teile der Knochenspongiosa, der noch frei ist von Tumorgewebe, sind die Knochenbälkchen zart, unverändert, und das zellige Mark führt reichlich Fettzellen. Noch bevor die ersten, d. h. am weitesten vorgeschobenen, Krebszüge auftauchen, tritt an Stelle des bisherigen Markes ein kernarmes, zartes Fasermark auf, und schon in dieser Zone beginnen sich die Knochenbälkchen teils mit Osteoklasten, teils mit Osteoblasten zu umgeben, ohne daß vorerst noch die Tätigkeit derselben sich bemerkbar machte. In der Zone, in der die ersten Krebsstränge auftreten, findet sich an Stelle des ehemaligen Knochenmarkes ein derbes Bindegewebsstroma, und die Knochenbälkchen weisen teils jung aufgelagerte Säume eines lichter gefärbten Knochengewebes mit zahlreichen, unregelmäßig liegenden, großen Knochenkörperchen auf (Fig. 3, K_2, Fig. 2 f), teils sind sie von den Osteoklasten lakunär angenagt (Fig. 3, O).

Dieser Knochenan- und -abbau schreitet, je tiefer wir ins Karzinom vordringen, immer mehr fort, und die Folge davon ist, daß auf größere Strecken jedes Knochengewebe fehlt, an andern Stellen wieder den alten Knochenbälkchen, fiederig aufgelagert, junge Knochenbälkchen aufsitzen, die, eben erst entstanden, teilweise schon wieder der zerstörenden Arbeit der Osteoklasten verfallen. Nirgends ist aber die Knochenneubildung eine so bedeutende, daß sie eine Verdichtung des Knochengefüges erzeugen würde.

Je mehr wir gegen das Zentrum des Tumors vorrücken, desto reichlicher wird sein derbes Stroma, das oft an Masse den epithelialen Teil weit überwiegt und großen Reichtum an Rundzellen aufweist, welche zum großen Teil die charakteristischen Eigenschaften der Plasmazellen aufweisen.

Wie schon eingangs erwähnt, finden sich in den Krebssträngen und -nestern, mitten in der geschichteten Hornmasse, außerordentlich häufig einzelne oder eine größere Anzahl von kleinen bis recht umfangreichen Knochensplittern eingeschlossen (Taf. VI, Fig. 1, K_1 K_2 K_3), die zum größten Teil nekrotische Knochenkörperchen enthalten (K_1 K_2), nach deren Größe, Form und Zahl zu urteilen das eingeschlossene Knochengewebe teils alt, teils jung ist. Dieser auf den ersten Blick sehr befremdende Befund erklärt sich aber sehr einfach, wenn wir das Verhältnis der Krebsstränge zu den Knochenbalken etwas näher ins Auge fassen.

Zunächst fällt es auf, daß das Krebsgewebe, indem es in den Markräumen vorwuchert, sich der ihm durch die Knochenbälkchen angewiesenen Form anbequemt und die Räume zwischen diesen erfüllt. In dem Maße aber, als die Krebsstränge, an ihrer Peripherie immer neue Schichten ansetzend, sich stetig vergrößern, ist ein Konflikt zwischen dem Krebsgewebe und den Knochenbälkchen für die Dauer unvermeidlich.

Nehmen wir zunächst den sehr häufigen Fall an, ein Krebsnest nähere sich im Verlaufe seines Größenwachstums geradeaus einem gegen dasselbe gerichteten spitzen Knochenbalken (Taf. VI, Fig. 2, 3, 4). Dort, wo das Krebsnest zuerst die Spitze des Knochenbälkchens berührt, erfährt es eine kleine Einbuchtung (Taf. VI, Fig. 2 bei K_1), in deren Bereiche es sehr bald zum Schwund des Stratum basilare (Taf. VI, Fig. 3 bei K_2) und Spinosum kommt. Der Vorgang ist so zu erklären, daß es sich zunächst um Druckatrophie handelt, derzufolge an der Berührungstelle das zwischen Knochenbalken und Krebsstrang eingeklemmte Bindegewebe zum gänzlichen Schwunde gebracht wird; mit dem Schwunde des ernährenden Stromas aber werden an dieser zirkumskripten Stelle keine neuen Stachelzellen gebildet, während die schon vorhandenen sich zu Hornlamellen umwandeln. Hart neben diesem Druckpunkte bleiben jedoch die Krebszellen unversehrt, zentralwärts schichtweise Hornlamellen produzierend, wodurch die Lage der kernführenden Krebszellen (Stratum basilare, spinosum, granulosum) sich immer mehr vom Zentrum des Krebsnestes entfernt. Dort aber, wo infolge des Knochendruckes die Matrix der Hornlamellen, nämlich die Lagen der kernführenden Krebszellen, zum Verschwinden gebracht worden sind, wird keine Hornsubstanz angesetzt, und ihre Stelle wird durch den eigentlich an Ort und Stelle verharrenden Knochenbalken eingenommen.

Während der eben geschilderte Prozeß vorwärtsschreitet, gerät der Knochenbalken mehr und mehr in das Bereich der Hornperle (Taf. VI, Fig. 2, 3, 4), aber nicht aktiv, sondern passiv, indem er an seiner ursprünglichen Stelle verharrt, während das wachsende Krebsnest sich am Knochenbalken aufspießt, ihn dabei immer mehr und mehr einschließend (Taf. VI, Fig. 4), bis er endlich ganz ins Innere der Hornmassen zu liegen kommt (Taf. VI, Fig. 1). Schnittserien ergaben nämlich neben zahllosen Bildern dieses Einschließungsvorganges in allen beliebigen Stadien, auch Knochensplitter, welche, in der Hornmasse ganz eingeschlossen, nirgends mehr mit einem Knochenbalken außerhalb der Perle zusammenhängen (Taf. VI, Fig. 1).

In dem Maße, als der Knochenbalken in die Hornperle hineingerät, gehen mit ihm noch folgende Veränderungen vor. Beim allmählichen Hineingeraten des Knochenbalkens in die Perle tritt derselbe durch den Defekt in die kernführenden Krebszellschichten (Taf. VI, Fig. 3), wobei diese dort, wo sie unterbrochen sind, dem Knochen eng anliegen und denselben offenbar zu usurieren vermögen. Es ist das daraus zu entnehmen, daß sehr oft der Knochenbalken an seinem am tiefsten in der Hornmasse steckenden Ende noch recht dick ist (Taf. VI, Fig. 3), um gegen die Peripherie der Perle immer dünner zu werden und nicht selten Unterbrechungen zu erleiden (Taf. VI, Fig. 2). Die in der Hornmasse liegenden Knochensplitter weisen daher vielfach angenagte Ränder auf (Taf. VI, Fig. 1 bis 5), die zum Teil auch von Osteoklasten herrühren dürften, aus der Zeit, als der Knochenbalken noch im Bindegewebe lag (Taf. VI, Fig. 3, O).

Ferner erleidet der ganze Knochenbalken in dem Maße, als er von dem ernährenden Bindegewebe in die tote Hornmasse hineingerät, eine von seiner Spitze an vorschreitende Nekrose (Taf. VI, Fig. 2, 3), kenntlich an dem Unvermögen der Knochenkörperchen, den Hämalaunfarbstoff anzunehmen.

Viel seltener als mit der Spitze voran geschieht das Eindringen des Knochenbalkens mit einer Seitenfläche voran (Taf. VI, Fig. 5). Der Vorgang ist hierbei ganz der gleiche, nur daß entsprechend der ausgedehnten Berührungsfläche der entstandene Defekt in der kernhaltigen Lage des Krebsnestes ein weit größerer ist. Ist dann das Bälkchen vollständig in die Perle hineingeraten, so beginnt sich hinter ihm der Defekt in der Weise zu schließen, daß das Stratum spinosum zunächst den durch den Knochenbalken sozusagen hinterlassenen Kanal (Taf. VI, Fig. 5 c, e) in der Hornschicht überwächst, um so von hinten her das Knochenbälkchen zu erreichen.

Bei der sehr mannigfaltigen Gestalt der Knochenbälkchen einerseits und der Krebsnester andererseits kann es nicht wundernehmen, daß recht oft in eine Hornperle von mehreren Seiten her gleichzeitig einige Knochenbalken eindringen, während einige Knochensplitter schon im Innern eingeschlossen sind (Taf. VI, Fig. 2, 3). Ebenso findet man einfache und verzweigte Knochenbälkchen, welche, von mehreren Seiten zwischen Krebsstränge eingezwängt, gleichzeitig mit dem einen Ende in das eine, dem anderen Ende in ein zweites Krebsnest eingelagert sind.

Bei der im vorliegenden Falle auf Einschlüsse in den Krebsperlen gerichteten Aufmerksamkeit fielen mir sehr bald andere, ebenfalls sehr häufige, freilich sehr viel feinere Einschlüsse auf, die sich auf den ersten Blick von den Knochensplittern unterschieden. Es handelt sich um feine, drehrunde, eosinrot gefärbte, strukturlose, in die Hornmasse eingebettete F ä d e n (Taf. VI, Fig. 7). Sie liegen niemals parallel zwischen den Hornlamellen, sondern verlaufen annähernd senkrecht zu denselben. Ihre Dickendimension schwankt nur in engen Grenzen und überstieg niemals die Schnittdicke. Die feinsten unter ihnen sind nur mit starken Objektiven sichtbar. Die Fäden liegen stets in einem in der Hornmase ausgesparten Kanal (Taf. VI, Fig. 6, 7), diesen fast ganz erfüllend. Entsprechend diesem Kanal sind die Hornlamellen unterbrochen (Taf. VI, Fig. 6, 7), nicht bloß auseinandergewichen. Die Fäden sind parallelrandig, tragen nur selten seitliche. knöpfchenförmige Verdickungen und haben einen geradlinigen (Fig. 6), leicht gebogenen oder leicht welligen Verlauf (Fig. 7), niemals komplizierter, etwa einen verschlungenen oder dergleichen. Findet sich eine durch Schrumpfung entstandene Dehiszenz zwischen den Hornlamellen, so wird der so entstandene leere Raum zuweilen von dem Faden überbrückt, der sich somit als recht resistent erweist (Fig. 7). Eine Krebsperle kann mehrere Fäden enthalten, die dann annähernd parallel zueinander liegen, sich nie durchkreuzen.

Die Durchsicht der Schnittserien hat ergeben, daß die Fäden vielfach in die Hornmasse eingebettet liegen, ohne daß die zwei Enden irgendwelche Besonderheiten aufweisen. Nach solchen Bildern wäre es nicht leicht, für diese sonderbaren Einschlüsse eine sichere Erklärung zu geben. Dieselbe ergibt sich aber nach den folgenden, sehr oft anzutreffenden Bildern von selbst.

Der Faden steckt mit dem einen Ende tief in der Hornmasse, verfolgt man ihn aber andererseits gegen die Peripherie der Krebsperle, so durchsetzt er auch das Stratum granulosum, das ganze Stratum spinosum und die Basalschicht und geht, sich kegelförmig verbreiternd, in das umgebende Stroma

über (Fig. 7). An der Übergangsstelle verliert er seine hyaline Beschaffenheit, wird feinfaserig (Fig. 7) und führt zuweilen einige Bindegewebskerne, die ausnahmsweise auch in dem tiefer in der Hornmasse steckenden Anteile anzutreffen sind. So wird es klar, daß die Fäden nichts anderes sind als in die Hornperlen hineingeratene feine Bindegewebsbündel, die hyalin degeneriert sind. Die Färbung nach van Gieson bestätigt diese Deutung, da die Fäden die für das hyaline Bindegewebe typische sattrote Farbe annehmen und sich gegen die gelben oder orangefarbenen Hornlamellen besonders deutlich abheben.

Daß es sich hier nicht um ein aktives Eindringen von Bindegewebe ins Karzinom handle, sondern ähnlich wie bei den Knochenbälkchen um ein passives Hineingeraten, ist klar. Nur ein Punkt bedarf hier einer Erklärung, nämlich, wie dieser Vorgang möglich ist, obwohl der Bindegewebsfaden nicht jene Konsistenz besitzt, die es gestatten würde, daran zu denken, daß sich die Krebsperle an ihm, wie an einem Knochensplitter aufspieße.

Der Vorgang ist in den allermeisten Fällen einfach der, daß zwischen zwei buckelförmigen Ausbuchtungen eines Krebsstranges oder an der so oft anzutreffenden Vereinigungsstelle zweier dicht aneinandergeratener Krebsalveolen der zwischen ihnen eingeklemmte Bindegewebssporn den Anfang der Fadenbildung abgibt (Fig. 6). Unter dem Einfluß der Kompression erfährt das Bindegewebe eine von der Spornspitze an fortschreitende hyaline Degeneration (Fig. 6), die Kerne sterben ab (Fig. 6), und die Folge davon ist, daß der an der Spitze des Sporns gelegene, von diesem Stromabereich ernährte kleine Wandabschnitt der Perle keine neuen Krebszellen mehr hervorbringt. Es entsteht so ein kleiner Defekt im Epithel, und in dem Maße, als an allen andern Stellen neue Lamellenschichten angesetzt werden, fehlen dieselben entsprechend diesem Epitheldefekte, es entsteht ein Kanal in der Hornmasse, und in diesem liegt der hyaline Faden. Eine Regeneration des Epitheldefektes ist aber so lange nicht möglich, so lange der Bindegewebsfaden wie ein Drain in der Perle steckt.

Durch fortgesetztes Einbeziehen weiterer Bindegewebsfasern beim Größenwachstum der Perle kann der Faden eine beträchtliche Länge erreichen, und seine anfangs oft etwas platte Gestalt wird später drehrund. Alle oben geschilderten Eigenschaften der Fäden erklären sich ohne weiteres aus der Art ihrer Entstehung.

Nur noch zwei kleine Details. Finden sich zwei solche Bindegewebseinstülpungen sehr nahe nebeneinander, so kann es geschehen, daß sie an ihren kegelförmigen Anfangsteilen im Verlaufe des Größenwachstums der Perle zu einer Einstülpung sich vereinigen. Im Laufe der weiteren Entwicklung muß dieser Vorgang einen gabelig verzweigten Faden ergeben (Fig. 7), was aber nur selten zu finden ist.

Es ist eine häufig anzutreffende Erscheinung, daß an der Stelle, wo der Faden die Hornschichten durchsetzt, die Lamellen durchweg eine zentrifugal gerichtete Falte aufweisen (Fig. 7 entsprechend dem rechten Ast). Es scheint das der Ausdruck eines nach außen gerichteten Zuges zu sein, der von dem Faden auf die Hornlamellen ausgeübt wird und der auch dazu führen kann, daß der

Faden abreißt, woraus, wie oben beschrieben, vollständig frei in der Hornmasse liegende Fäden resultieren. Der Zug könnte so zustande kommen, daß beim Einstülpungsvorgang sich irgendwelche Schwierigkeiten ergeben, so daß die Verlängerung des Fadens mit der Vergrößerung des Radius der Krebsperle nicht Schritt zu halten vermag. K. Zieler (Arch. f. Derm. u. Syph. LXII) beschäftigte sich sehr eingehend mit dem Einschlusse von elastischem und leimgebendem Gewebe, von quergestreifter und glatter Muskulatur, von Knorpel und Nerven, und endlich von Haaren, Schweiss- und Talgdrüsen in Plattenepithelkarzinomen der Haut. Daselbst auch ausführliche Literatur. Knocheneinschlüsse sind ihm nicht vorgelegen. Die in unserem Falle beschriebenen Bindegewebseinschlüsse weichen zum teil von den Befunden Zieler's ab; insbesondere ist das bezüglich der „Mechanik des Einschlusses" der Fall.

Figurenerklärungen (Taf. VI).

Fig. 1. Ein Abschnitt eines großen Krebsstranges. a = Stroma, b = Stratum basilare, c = Stratum spinosum. In der aus zusammengesetzten Krebsperlen bestehenden Hornmasse e liegen 3 größere (K) und 5 kleine Knochensplitter. K_1, K_2 enthalten Knochenkörperchen, die sich nicht mehr färben. Vergr. 82 fach.

Fig. 2. Ein Abschnitt eines großen Krebsstranges. a = Stroma, b = Stratum basilare, c = Stratum spinosum, e = Hornmasse. Der Knochenbalken ist bei K_1 im Begriffe, in die Krebsperle einzudringen, K_2 steckt schon tief in der Hornmasse, hat angenagte Ränder, nekrotische Knochenkörperchen, aber noch deutliche Lamellenstruktur. K_3 kleiner, isoliert liegender Knochensplitter, f = junge Knochenauflagerung. Vergr. 82 fach.

Fig. 3. a = Stroma, Krebsalveolus mit Stratum basilare (b), spinosum (c), granulosum (d), corneum (e)). Die Keratohyalinschicht fehlt, wie so oft an der Eintrittsstelle des Knochens. Alter Knochen mit deutlicher Lamellenstruktur; K_1 steckt bereits tief in der Krebsperle, seine Knochenkörperchen an der vorgeschobensten Stelle nekrotisch. K_2 junge Knochenauflagerung, die bei K_3 sich schon ins Krebsgewebe einspießt. O = Osteoblasten. Vergr. 82 fach.

Fig. 4. a = Stroma, der Knochensplitter K fast vollständig in den Krebsalveolus hineingeraten, b = Stratum basilare, c = Stratum spinosum, d = Stratum granulosum, e = Stratum corneum. An der Eintrittsstelle des Knochensplitters erfolgt die Verhornung nach Art der Parakeratose, das Keratohyalin fehlt, und die Hornlamellen bleiben noch lange Zeit kernhaltig. Vergr. 82 fach.

Fig. 5. Ein Teil eines großen Krebsstranges, in dem ein Knochenbalken (K) mit der Breitseite voran eingeschlossen wurde. a = Stroma, b = Stratum basilare, c = Stratum spinosum, e = Stratum corneum des Krebsstranges. Entsprechend der Eintrittspforte des Knochenbalkens

sind die Hornlamellen bei e, e abgebrochen. Der so entstandene breite Kanal in der Hornmasse wird von dem sich einstülpenden Krebsepithel c, c überzogen. Vergr. 82 fach.

Fig. 6. Im Entstehen begriffener hyaliner Bindegewebsfaden. a = Stroma. Wandabschnitt eines aus Konfluenz zweier Perlen entstandenen Krebsalveolus, b = Stratum basilare, c = Stratum spinosum, d = Stratum granulosum, e, e = zwei Hornperlen. Entsprechend ihrer Vereinigungsstelle dringt bei a ein Bindegewebssporn ins Krebsgewebe ein, wird bald hyalin, seine Kerne im Verschwinden begriffen, sein freies Ende schon tief in der Hornmasse steckend. Vergr. 225 fach.

Fig. 7. Wandabschnitt eines größeren Krebsstranges mit Stratum basilare (b), Stratum spinosum (c), Stratum granulosum (d) und Stratum corneum (e). Das Stroma entsendet bei a einen fadenförmigen Fortsatz in die Krebsperle, der sehr bald hyalin wird, die Kerne verliert, sich gabelig teilt und in einem durch scharfes Abbrechen der Hornlamellen entstandenen Kanal zu liegen kommt. Vergr. 225 fach.

XII.

Über die Epithelproliferationen in der embryonalen menschlichen Speiseröhre.

(Aus dem Anatomischen Institute zu Marburg a. L. und dem Pathologischen Institute zu Freiburg i. Br.)

Von

Privatdozent Dr. Herm. Schridde.

(Hierzu Tafel VII.)

Vor wenigen Jahren hat J. Tandler[1]) darauf hingewiesen, daß bei menschlichen Embryonen von 30 bis 60 Tagen epitheliale Wucherungen in der Schleimhaut des Duodenums zu beobachten seien. Diese epitheliale Proliferation sei bald geringer, bald aber auch so hochgradig, daß das Lumen des Darmrohres vielfach zum großen Teile verlegt werde. Tandler spricht sogar von einer Okklusion des Duodenums. Da nun — so meint Tandler — die angeborene Darmatresie am häufigsten gerade am Duodenum angetroffen wird, so sei die Annahme nicht so ohne weiteres von der Hand zu weisen, daß in seltenen Fällen die physiologische Atresie bestehen bleibe und sich in eine angeborene verwandele.

[1]) J. Tandler, Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Duodenum in frühen Embryonalstadien. Morphol. Jahrb. 1902. Bd. 29, S. 187.

Diesen Gedanken hat später E. Kreuter [1]) aufgenommen und weiter verfolgt. Kreuter hat vor allem seine Untersuchungen auch auf den menschlichen Ösophagus ausgedehnt und hier seiner Ansicht nach ganz ähnliche Wucherungsvorgänge des Epithels in der fünften bis zehnten Embryonalwoche gefunden, wie sie von Tandler für das Duodenum geschildert worden sind.

Da ich besonders zu den Kreuterschen Befunden und den daraus gezogenen Schlußfolgerungen in dieser Arbeit Stellung nehmen werde, so ist ein näheres Eingehen auf die Kreuterschen Ausführungen erforderlich.

Nach Kreuter bildet der Ösophagus des Menschen bis zur fünften Embryonalwoche ein Rohr, dessen innere Bekleidung aus einer einfachen Lage von Entodermzellen gebildet wird, die von undifferenziertem Mesoderm umschlossen sind. Von der fünften Woche an ist eine epitheliale Anordnung der die Wand bildenden Zellen nicht mehr vorhanden. Dieselben nehmen den Charakter von Rundzellen an und sind im Zustande starker Wucherung, so daß das Lumen der Speiseröhre unter der Zunahme der Wanddicke zu einem Spalt reduziert wird, der streckenweise sogar ganz verschwindet. Die stärkste Reduktion findet in der Nähe der Trachealteilung statt. Schon von der Mitte der fünften Woche an treten in der Wand des sehr massiven Ösophagus Hohlräume, Vakuolen auf, welche die Lösung der Atresie einleiten und, indem die benachbarten kleineren Lumina miteinander konfluieren, größere Vakuolen bilden, aus denen schließlich das einheitliche und bleibende Lumen der Speiseröhre hervorgeht. Etwa am Beginn der sechsten Woche ist die Vakuolenbildung am ausgeprägtesten, und um diese Zeit tritt auch wieder eine epitheliale Ordnung der Zellen, namentlich in der Umrahmung der größten Vakuolen auf. Gegen Ende der sechsten Woche hat die Speiseröhre wieder ein einheitliches, durchgehendes Lumen, von einer immer noch mehrschichtigen Zellage umschlossen, die noch kleinere Vakuolen beherbergt. Nach der achten Woche endlich besitzt der Ösophagus ein reguläres, breites Lumen, die Wand wird von drei Lagen Kernen gebildet, deren äußerste den Basalzellen angehören, die eine regelmäßige, hochzylindrische Anordnung aufweisen.

Die embryonale Atresie des Ösophagus, so fährt Kreuter fort, kommt also durch Wucherung der entodermalen Elemente zustande, unter vollständigem Verlust ihres epithelialen Charakters. Die Atresie wird gelöst durch Konfluenz der zahlreichen Vakuolen, welche sich im Zellmassiv entwickeln.

[1]) E. Kreuter, Die angeborenen Verengerungen und Verschließungen des Darmkanals im Lichte der Entwicklungsgeschichte. Habilitationsschrift. Erlangen 1905.

In genau derselben Weise sollen sich analoge Vorgänge zu gleicher Zeit am Duodenum und am Enddarme abspielen.

Diese seine Beobachtungen sucht Kreuter für die Erklärung der angeborenen Darmatresien und Darmstenosen zu verwerten. Seiner Meinung nach leitet „die Tatsache der embryonalen Atresie ohne weiteres auf die kongenitalen Atresien über und lehrt uns, sie als Bestehenbleiben einer früheren Entwicklungsphase aufzufassen. Löst sich die embryonale Verklebung des Darmlumens aus irgendwelchen Gründen nicht, dann hinterbleibt eine Atresie. Löst sie sich nur unvollkommen oder kommt sie nicht in vollem Maße zur Entwicklung, dann resultiert daraus eine Stenose. Die embryonale Atresie wird zur bleibenden, somit kongenitalen, indem das verklebte und veränderte Entoderm zugrunde geht und eventuell durch Bindegewebe ersetzt wird".

Eine Zustimmung haben die Kreuterschen Ansichten neuerdings durch eine Arbeit von Forsener[1]) gefunden, die mir, da sie bisher nur in schwedischer Sprache erschienen ist, leider nur durch ein Referat bekannt geworden ist. In gewisser Beziehung hat auch P. Karpa[2]) in seiner in diesem Archive erschienenen Mitteilung „Zwei Fälle von Dünndarmatresie" den Kreuterschen Anschauungen über die Ätiologie der angeborenen Darmatresien beigepflichtet.

Bei meinen Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels[3]) habe ich die Überzeugung gewonnen, daß die Kreuterschen Beobachtungen in ihrer Hauptsache irrige und daher die auf sie aufgebauten Schlußfolgerungen völlig unhaltbare sind. Im Laufe der Zeit haben mir von den in Betracht kommenden Stadien insgesamt beinahe ein halbes Hundert Embryonen zur Verfügung gestanden, die ich der Güte des Herrn Geheimrat Gasser verdanke. Aus der Epoche, in der

[1]) H. Forsener, Über pathologische Anatomie und Ätiologie der angeborenen Darm- und Ösophagusatresien nebst einer Studie über die früheste Entwicklung des Verdauungskanals. Nordiskt medicinskt Arkiv, Abt. I. 1906.

[2]) Dieses Archiv Bd. 185, 1906, S. 208.

[3]) Herm. Schridde, Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels und ihre Bedeutung für die Metaplasielehre. Wiesbaden 1907. J. F. Bergmann.

nach Kreuter die fraglichen Epithelveränderungen anzutreffen sind, habe ich allein 25 Embryonen studieren können.

Um eine eindeutige und in jeder Weise einwandfreie Beurteilung der einzelnen Befunde zu gewinnen, hat es sich als unumgänglich notwendig erwiesen, von jedem Schnitte der einzelnen Serien genaue Aufzeichnungen zu machen. Daraus ergibt sich allerdings eine sehr langwierige, mühselige Untersuchung des Materials, und es ist verständlich, daß mir eine derartige Durcharbeitung sämtlicher Embryonen nicht möglich war. Ich werde bei meinen Auseinandersetzungen mich auf die Befunde von elf Embryonen stützen, bei denen jeder einzelne Schnitt von mir notiert und jeder vierte oder fünfte außerdem noch in seinen Umrissen gezeichnet worden ist. Ich versichere jedoch ausdrücklich, daß ich auch die übrigen Embryonen Schnitt für Schnitt durchgesehen habe, und daß bei keinem auch nur ein Befund sich gezeigt hätte, der mit den Beobachtungen an den erwähnten elf Embryonen im geringsten Widerspruch gestanden hätte. Vielmehr habe ich in jedem Falle eine völlige Bestätigung der im folgenden zu schildernden Befunde erhalten.

Eigene Untersuchungen.

I. Embryo, 8 mm (Taf. VII. Fig. 1). Das Epithel besteht in der ganzen Ausdehnung der Speiseröhre aus zwei Schichten ziemlich hoher Zylinderzellen. Die Kerne sind in mehr oder minder auffälliger Wiee immer an das Oberende der Zellen gestellt. Der Epithelaufbau bleibt überall derselbe. An keinem Orte kann eine Mehrschichtung beobachtet werden.

Das Lumen ist allerwärts verhältnismäßig sehr klein, wie das auch in der Abbildung hervortritt. Indessen kommen in den verschiedenen Abschnitten des Darmrohres größere und kleinere Weitenunterschiede vor, die jedoch durchaus in unregelmäßiger Weise bald hier, bald dort sich zeigen. Irgendeine Gesetzmäßigkeit für das Auftreten von sehr engen oder weiteren Stellen oder eine Beziehung solcher Abschnitte zu benachbarten Organanlagen ist in keiner Weise festzustellen. Einen Verschluß des Lumens habe ich niemals bei diesem noch bei den andern Embryonen von 4 bis 10 mm Länge erkennen können. Vielfach ist die Öffnung allerdings so eng und schmal, daß sie bei flüchtiger Betrachtung als vollkommen geschlossen erscheinen könnte. Besonders bei etwas dickeren Schnitten und bei der gewöhnlich für Embryonen benützten Karminfärbung kann man einer derartigen Täuschung vielleicht anheimfallen. Die Untersuchung dünner Präparate, besonders solcher, die mit Eisenalaun-Hämatoxylin tingiert sind, lehrt jedoch, daß immer ein wenn auch noch so feines, spaltförmiges Lumen vorhanden ist. Auch an diesen sehr engen Stellen ist das

Epithel durchweg ein zweischichtiges Zylinderepithel, so daß die Kleinheit des Lumens nur allein durch den geringeren Umfang der Speiseröhrenanlage. niemals aber durch eine Mehrschichtung des Epithels bedingt ist.

Bei diesem Embryo ist weder die Ringmuskulatur noch die Längsmuskulatur angelegt.

II. Embryo, 12,4 mm (Taf. VII, Fig. 2). Das Epithel ist allenthalben ein zweischichtiges Zylinderepithel. Die ganze Speiseröhre zeigt in allen Abschnitten ein deutliches Lumen. Es ist bald rundlich, bald spaltförmig, bald etwas unregelmäßig. An manchen Stellen ist es ziemlich eng. Jedoch wechseln enge Partien mit weiteren ohne Regelmäßigkeit ab. Auch in der Höhe der Bifurkation der Trachea ist nicht die geringste Veränderung dieses Verhaltens zu bemerken (Fig. 2). Das Epithel ist hier gleichfalls wie an jedem andern Orte zweischichtig. Eine Mehrschichtung kann niemals konstatiert werden.

Bei diesem Embryo sind Ring- und Längsmuskulatur deutlich ausgeprägt. Im ganzen Verlaufe des Ösophagus ist ihre Anlage eine gleichmäßige. Die Abbildung zeigt, daß auch in der Höhe der Luftröhrenteilung beide Muskelschichten wohlausgebildet sind.

III. Embryo, 13 mm. Die Auskleidung der Speiseröhre wird in allen Teilen fast ausschließlich von einem zweischichtigen Zylinderepithel gebildet. Allein allerorts in der Schleimhaut finden sich ohne irgendwelche bestimmte Anordnung kleine Bezirke, in denen nicht ein zweischichtiges, sondern ein einfaches Zylinderepithel vorhanden ist (vgl. Embryo IV, Taf. VII, Fig. 3). Es handelt sich immer um kleine Inseln, die nie eine größere Ausdehnung gewinnen. Wir haben es, wie ich das in meiner schon erwähnten Monographie auseinandergesetzt habe, hier mit Resten der ursprünglichen entodermalen Auskleidung zu tun. Da die gleichen Befunde in den nächsten Entwicklungsstadien vielfach wiederkehren, so ist es wohl ratsam, sie der Einfachheit wegen mit einem Namen zu belegen. Ich werde diese Bezirke als Epithelgruben bezeichnen, da sie tatsächlich kleine Gruben in dem Epithel darstellen.

Vom Anfang bis zum Ende ist bei der vorliegenden Beobachtung ein deutliches Speiseröhrenlumen zu konstatieren. Es ist rund oder spaltförmig oder auch von unregelmäßiger Gestalt. Sein Durchmesser wechselt in mäßigen Grenzen, ohne daß sich jedoch irgendwelche bestimmten Abschnitte, die je nachdem weiter oder enger wären, feststellen lassen. In der Höhe der Trachealteilung zeigt der Ösophagus eine besonders weite Lichtung. Auch hier ist — sowohl unterhalb wie oberhalb — das Epithel ein zweischichtiges Zylinderepithel.

Nur ein Befund, der in der Nähe der Bifurkation erhoben wurde, ist besonders zu verzeichnen. 13 Schnitte oberhalb der Teilung der Luftröhre erkennt man nämlich in dem Abschnitte der Längsmuskulatur, der der Trachea benachbart ist, einen deutlichen Defekt, der sich fünf Schnitte hindurch verfolgen läßt. Das Epithel zeigt in diesen Präparaten ein völlig normales Verhalten: es ist immer ein zweischichtiges Zylinderepithel. Es sind hier in der Schleimhaut weder Epithelgruben noch eine Mehrschichtung zu beobachten.

IV. Embryo, 16 mm (Taf. VII, Fig. 3). In dem in allen Abschnitten zweischichtigen Zylinderepithel finden sich im oberen Teile des

Ösophagus vereinzelte Epithelgruben mit einreihigem, zylindrischen Epithel. So vereinzelt zeigen sich die Gruben bis zur Bifurkation der Trachea. Kaudalwärts von hier ab werden sie etwas häufiger. Sie lassen sich gewöhnlich nur durch zwei oder drei Schnitte hindurch verfolgen, stellen also nur allerkleinste Nischen dar. Da sie von dem höheren, zweischichtigen Epithele umgeben werden, so kommen oft Bilder zustande, wie eines davon die Fig. 3 zeigt. Es sieht dann aus, als ob sich quer über die Grube eine Epithelbrücke spannte. Wie die Untersuchung an der Serie zeigt, handelt es sich jedoch um die im Schnitte noch getroffenen Oberenden des umgebenden, zweischichtigen Epithels. Meistens sitzen die Epithelgruben in den Buchten des spaltförmigen, quergestellten Ösophagus. Hin und wieder trifft man in einem Schnitte drei und vier an. 20 Schnitte vor dem Beginn des Magens wird die letzte konstatiert.

Eine Mehrschichtung des Epithels wird in der ganzen Ausdehnung der Schleimhaut vermißt. Das Epithel weist durchweg zwei Schichten Zylinderzellen auf.

Der Ösophagus ist während seines ganzen Verlaufes überall durchgängig. Das Lumen ist am Anfange nach Art eines Kreuzes gestaltet. Bald nimmt es aber eine recht unregelmäßige Form an. 60 Schnitte oberhalb der Teilungsstelle der Luftröhre wird es spaltförmig und bleibt so bis zum Magen hin.

Die Ringmuskulatur ist in der ganzen Speiseröhre wohlausgebildet und ohne Lücken. Die Längsmuskulatur ist nicht so scharf hervortretend, aber doch allerwärts zu erkennen.

V. Embryo, 16 mm. Das Epithel der Speiseröhre ist ein zweischichtiges Zylinderepithel. Ziemlich häufig sind kleine Epithelgruben mit einschichtigem Epithel anzutreffen. Bemerkenswert ist, daß in dem unteren Teile des Ösophagus die Gruben um ein bedeutendes reichlicher sind als im oberen Speiseröhrenabschnitte. Fast in jedem zweiten Schnitte findet man hier ein oder zwei, ja sogar vier Epithelgruben. Sie sitzen bald hier, bald dort im Epithel, scheinen sich jedoch mit besonderer Vorliebe in den Buchten zu befinden. In der Höhe der Bifurkation der Trachea sind keine Epithelgruben vorhanden.

Das Lumen der Speiseröhre ist in jedem Abschnitte ziemlich weit, meist unregelmäßig länglich und quergestellt.

27 Schnitte kaudalwärts von der Teilungsstelle der Luftröhre sieht man, wie sich ein aus Epithelzellen bestehender Streifen quer durch das mäßig breite, spaltförmige Lumen spannt. Dieses Bild kann durch drei Schnitte hindurch beobachtet werden. In diesen Schnitten ist wie auch sonst überall das zu beiden Seiten das Lumen begrenzende Epithel durchweg zweischichtig. Wir haben daher hier einen völlig anderen Befund vor uns wie den bei dem vorigen Embryo in der Fig. 3 wiedergegebenen. Hier bei diesem Ösophagus liegt eine Epithelbrücke vor, die quer durch die Lichtung der Speiseröhre hindurchzieht. Sie stellt gleichsam einen dünnen Faden dar, da sie nur durch drei Schnitte zu verfolgen ist. Außer dieser einen Epithelbrücke ist sonst in der Speiseröhre keine weitere zu konstatieren.

Die beiden Muskelschichten sind in der ganzen Länge des Ösophagus wohlausgebildet und zeigen nirgends eine Unterbrechung.

VI. Embryo, 21 mm (Taf. VII. Fig. 4). Die Serie durch den Ösophagus weist 384 Schnitte auf. Da bei dieser und den später zu beschreibenden Speiseröhren das Auftreten zahlreicher Epithelbrücken zu bemerken ist, so möge eine etwas eingehendere Anführung der Befunde erfolgen. So wird man dann auch am besten erkennen, in welchen Abschnitten diese Gebilde vorzüglich vorkommen, und ob ihre Lokalisation irgendwelche Schlüsse für später zu besprechende Fragen zuläßt.

Das Epithel des Ösophagus ist ein zweischichtiges Zylinderepithel, in dem sich viele, mit einreihigem Epithel ausgekleidete Epithelgruben befinden. Diese Gruben sind besonders am Anfange und in dem Endabschnitte der Speiseröhre zu beobachten.

Die Epithelbrücken sind, wie gesagt, sehr zahlreich. Es ist wohl unnötig, sie im einzelnen zu beschreiben, da immer wieder die gleichen Bilder vor die Augen treten. Hin und wieder findet man Epithelbrücke und Epithelgrube nebeneinander im Schnitte, so daß der Unterschied klar und deutlich wird (vgl. Embryo VII, Taf. VII, Fig. 5). Eine besondere Breite erreichen die Brücken niemals. Sie bestehen meistensteils aus zwei oder höchstens drei nebeneinander befindlichen Zellenlagen. Ihr Querdurchmesser ist in allen Teilen gleich. Weder ist irgendwo eine Verdickung noch eine dünne Stelle zu konstatieren. Der Längsdurchmesser der Epithelbrücken ist durchweg nur recht gering. Die genaue Untersuchung der Serien zeigt, daß sie sich gewöhnlich nur durch vier oder fünf Schnitte verfolgen lassen. Nur in ganz seltenen Fällen erstreckt sich eine Brücke durch 8 Schnitte hindurch. Hieraus geht hervor, daß es sich um Fäden oder schmale Bänder handelt, die das Lumen des Ösophagus durchspannen. Zu bemerken ist ferner, daß die Epithelbrücken in dem meist breitspaltförmigen Lumen bald links, bald rechts, bald in der Mitte in kurz aufeinander folgenden Schnitten auftauchen. Meistens findet sich eine Brücke im Schnitte, nicht so selten lassen sich auch zwei beobachten. Ein besonders häufiges Auftreten von Mitosen in den Brücken oder in der Nähe ihrer Fußpunkte kann nicht festgestellt werden.

In der vorliegenden Speiseröhre treffen wir Epithelbrücken vom 17. Schnitte an. Sie finden sich dann ziemlich reichlich bis zum 35. Schnitte. Bis zum 100. Schnitte ist das Lumen wieder völlig offen. Nirgends ist hier an dem Epithel eine Mehrschichtung zu erkennen. Von hier ab bis Schnitt 160 treten dann wieder Brücken auf, um bis Schnitt 177 wieder zu verschwinden. In Schnitt 176 ist die Teilungsstelle der Luftröhre getroffen. In ziemlich gleichmäßigen Abständen zeigen sich dann in den Schnitten 177 bis 300 bald einzelne, bald zwei Brücken nebeneinander. Von Schnitt 301 bis 384, also in ihrem untersten Abschnitte, ist die Speiseröhre vollkommen frei von Epithelbrücken. Wir sehen also, daß bei diesem Embryo die genannten Formationen ganz im Anfange und im zweiten und dritten Viertel des Ösophagus in Erscheinung treten. In der Nähe der Bifurkation sind die Brücken am spärlichsten.

Eine besondere Enge des Lumens ist weder in der Bifurkationshöhe noch sonst an anderer Stelle vorhanden.

Die Längsmuskulatur und die innere Muskelschicht sind überall gut ausgebildet und bieten nirgends auffällige Unterbrechungen dar.

VII. Embryo, 21 mm (Taf. VII, Fig. 5). Der Ösophagus ist in 408 Schnitte zerlegt. In dem zweischichtigen Zylinderepithel sind im ganzen 59 Epithelgruben vorhanden, die sich ohne bestimmte Anordnung über die ganze Speiseröhre verteilen. Nur in der Nähe der Bifurkation der Trachea fehlen sie auf eine Strecke hin. Von Schnitt 173 bis 255 ist keine Epithelgrube vorhanden.

Epithelbrücken habe ich bei diesem Embryo 29 gezählt. In der obersten Hälfte der Speiseröhre sind sie am häufigsten. Bis zum Schnitt 184, 40 Schnitte oberhalb der Teilungsstelle der Trachea, finden sich 19 Epithelbrücken, zwei Drittel der Gesamtzahl, vor. In diesem Abschnitte sieht man nicht so selten in einem Schnitte zwei Brücken, die das breitspaltförmige Lumen des Ösophagus überspannen. Die andern zehn Epithelbrücken verteilen sich auf den untern Speiseröhrenabschnitt. Die letzte befindet sich dicht vor dem Beginne des Magens. In der Höhe der Bifurkation der Trachea werden sie völlig vermißt. Wie bei den andern Beobachtungen lassen sich die Brücken durchschnittlich durch vier oder fünf Schnitte verfolgen. Das Epithel in der Umgebung ist immer ein zweischichtiges Zylinderepithel. Eine Mehrschichtung kann nirgends festgestellt werden.

Betreffs des Lumens ist zu bemerken, daß es allenthalben offen und breit ist, wenn sich auch kleine Unterschiede in der Lichtung zeigen. Gerade in der Höhe der Teilungsstelle der Luftröhre ist es sogar auffällig weit.

Längs- und Ringmuskulatur zeigen nirgends Defekte. Hervorzuheben ist nur, daß die Längsmuskelschicht an der der Trachea zugekehrten Seite in ganzer Ausdehnung dünner angelegt ist als in den übrigen Abschnitten.

VIII. Embryo, 22 mm. Die Serie durch den Ösophagus besteht aus 410 Schnitten. Das Lumen ist im ganzen Verlaufe weit und von wechselnder Gestalt. Bald ist es breitspaltförmig, bald plump oval, hin und wieder dreieckig kurz vor dem Magen bildet es sogar ein fast regelmäßiges Fünfeck. Auffällig ist, daß seine engsten Stellen am Anfange der Speiseröhre gelegen sind. Dicht oberhalb der Bifurkation der Trachea erweitert sich das quergestellte, bis dahin spaltförmige Lumen und wird mehr dreieckig.

Im ganzen Verlaufe der Speiseröhre besteht das Epithel aus einer zweifachen Lage von Zylinderzellen. In ihm befinden sich in zahlreicher Menge mit einschichtigem Epithel ausgekleidete Epithelgruben. Besonders in der unteren Hälfte des Ösophagus beobachtet man nicht so selten zwei Epithelgruben in einem Schnitte.

18 Schnitte unterhalb der Teilungsstelle der Luftröhre zeigt sich eine das unregelmäßige, breitspaltförmige Lumen seitlich überspannende Epithelbrücke, die vier Schnitte hindurch beobachtet werden kann. Sonst sind Epithelbrücken nirgends zu konstatieren. Ebensowenig ist irgendwo eine Mehrschichtung des Epithels vorhanden.

Längs- und Ringmuskulatur weisen überall ein normales Verhalten auf.

IX. Embryo, 26 mm (Taf. VII, Fig. 6). Der Ösophagus ist in eine Serie von 437 Schnitten zerlegt. Das Schleimhautepithel ist ein zweischichtiges Zylinderepithel, in dem sich hie und da in geringer Anzahl Epithelgruben mit einreihigem kurzzylindrischen Epithel befinden.

Epithelbrücken sind besonders im Anfangsteile der Speiseröhre anzutreffen. Hier sieht man öfters zwei, in seltenen Fällen sogar drei solcher Gebilde im Schnitte auftreten. Am reichlichsten sind die Brücken in den Schnitten 8 bis 55. Dann werden sie etwas spärlicher bis zum 175. Schnitte. Von hier ab fehlen sie auf 40 Schnitte hin vollkommen. Wichtig ist, daß die Teilungsstelle der Luftröhre in den Schnitt 185 fällt, also in den Abschnitt, in dem im Ösophagus die Epithelbrücken ganz und gar vermißt werden. In den unteren Speiseröhrenteilen ist die Anzahl der Epithelbrücken besonders zu Anfang recht gering, während sie dicht über dem Magen wieder ziemlich häufig in Erscheinung treten. Bei diesem Embryo finden sich sogar im Anfangsteile des Magens noch einzelne seitliche Epithelbrücken.

Das Lumen des Ösophagus ist fast immer breitspaltförmig und quergestellt. Nach dem Magen zu wird es unregelmäßig viereckig. Eine besonders enge Stelle ist nirgends vorhanden.

Die gut ausgebildeten Muskelschichten weisen an keiner Stelle besondere Eigentümlichkeiten auf.

X. Embryo, 28 mm. Im oberen Abschnitte der Speiseröhre findet man in dem zweischichtigen Epithel recht zahlreiche Epithelgruben, die hin und wieder zu vier und fünf in einem Schnitte erscheinen. In der unteren Ösophagushälfte sind derartige Gruben nur in seltenem Maße anzutreffen.

Die Bifurkation der Trachea fällt in den Schnitt 145. In Schnitt 140 zeigt sich eine kleine Epithelbrücke, die man durch drei Schnitte hindurch verfolgen kann. Außer dieser Brücke sind noch in Schnitt 159 und 168 je eine weitere vorhanden. Sonst ist die ganze Speiseröhre, die überall ein weites Lumen besitzt, völlig frei von Epithelbrücken. Nirgends kann man ferner eine Mehrschichtung des Epithels konstatieren.

In den beiden Muskelschichten kann nichts besonderes festgestellt werden.

XI. Embryo, 35 mm. Das Epithel der Speiseröhre ist überall ein zweischichtiges Zylinderepithel. Epithelgruben sind bei diesem Embryo nicht vorhanden. Das Lumen ist allerwärts weit offen. Es ist von sehr wechselnder Gestalt. Zuerst erscheint es kleeblattförmig, dann wird es fünfeckig, um schließlich eine ganz unregelmäßige Form anzunehmen. Eine besonders enge Stelle ist weder in der Höhe der Trachealteilung noch sonst irgendwo festzustellen. Nirgends stößt man auf Epithelbrücken oder eine Mehrschichtung des Epithels.

Die Längs- und Ringmuskulatur bieten ein normales Verhalten dar.

Die im vorstehenden im einzelnen niedergelegten Befunde, die ich, wie schon erwähnt, an einem weiteren reichen Materiale immer wieder in ganzem Umfange bestätigt gefunden habe, lehren

uns folgendes: Das Ösophagusepithel besteht bei menschlichen Embryonen von 4 bis 35 mm aus einem zweischichtigen Zylinderepithel. Diese Tatsache habe ich schon in meiner Arbeit über die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels nachgewiesen. Niemals, in keinem Abschnitte des Ösophagus und zu keiner Zeit der hier in Betracht kommenden Epoche tritt eine allgemeine Mehrschichtung des Epithels auf, wie das Kreuter annimmt. Völlig hinfällig ist auch seine Ansicht, daß von der fünften Embryonalwoche an die epitheliale Anordnung der Schleimhautzellen verloren gehe, und daß die Epithelzellen durch starke Wucherung zu Rundzellen werden. Ich habe mich vielmehr immer davon überzeugt, daß das Speiseröhrenepithel in den fraglichen Stadien stets ein aus zwei Lagen von Zylinderzellen bestehendes Epithel darstellt. Die erwähnten Ansichten Kreuters sind meines Erachtens daraus zu erklären, daß dieser Autor, wie es scheint, seine Studien an zu dicken Schnitten angestellt hat. Ich zitiere aus meiner schon genannten Monographie einen Satz, den ich nach den vorliegenden Untersuchungen in allen Punkten wieder unterschreiben kann: schon bei etwas dickeren Schnitten von 7 bis 10 μ erscheinen dem Betrachtenden Bilder, die als mehrschichtiges Epithel aufgefaßt werden könnten und auch dafür schon angesprochen worden sind. Bei dünnen Schnitten erkennt man jedoch sofort, daß es sich um eine Täuschung handelt, daß vielmehr mit aller Gewißheit nur ein zweischichtiges Epithel vorliegt.

Des weiteren kann ich auf Grund meiner Untersuchungen versichern, daß der Ösophagus zu allen Zeiten seiner ersten Entwicklung ein Lumen besitzt, daß die Speiseröhrenschleimhaut in keinem Stadium ein Zellmassiv, von dem Kreuter spricht, darstellt. Das Lumen kann allerdings bei sehr jungen Embryonen recht eng sein (Taf. VII, Fig. 1), aber ein völliges Verlorengehen habe ich in keinem einzigen Falle konstatieren können. Die Betrachtung mit Immersion hat jedesmal gezeigt, daß inmitten des Epithelringes eine wenn auch manchmal äußerst schmale, spaltförmige Öffnung vorhanden ist. Ferner ist hervorzuheben, daß, wie schon gesagt, das Epithel während der ganzen in Betracht kommenden Entwicklungszeit immer ein zwei-

schichtiges Zylinderepithel ist. Damit ist selbstverständlich auch die Kreutersche Ansicht als unhaltbar gekennzeichnet, daß die Einengung oder der irrtümlich angenommene Verschluß des Speiseröhrenlumens durch eine Wucherung, eine Mehrschichtung des Epithels zustandekomme. Es wäre nun eine höchst unwahrscheinliche Annahme, daß unter meinem reichen Material — es ist fünfmal so groß als das Kreutersche — nun gerade solche Embryonen gefehlt hätten, deren Ösophagus ein gewuchertes, vielschichtiges Epithel und dadurch bedingten Verschluß aufgewiesen hätte. Vielmehr bin ich der Ansicht, daß auch hier durch zu große Dicke der Schnitte Trugschlüsse herbeigeführt werden können. Der Schnitt braucht nur gerade eine solche Stelle zu treffen, an der das Ösophagusrohr eine kleine Biegung macht. Dann können an der Oberfläche oder an der Unterseite des Schnittes befindliche Zellen mit ihren Oberenden so weit vorragen, daß in dem Schnitte die Speiseröhrenöffnung gleichsam zugedeckt wird. Es entsteht ein Bild, das man bei flüchtiger Betrachtung als vollständigen Verschluß des Lumens ansprechen könnte. Doch vor einem solchen Irrtume schützen dünne Schnitte und ein genaues Studium der Serie.

Aus allen diesen Tatsachen geht hervor, daß die embryonale menschliche Speiseröhre zu keinem Zeitpunkte und an keiner Stelle ihres Verlaufes eine Schleimhaut besitzt, die ein Zellenmassiv darstellt. Wohl kommen in dem Ösophagus der frühen Entwicklungsstadien neben weiteren recht enge Stellen vor. Diese Tatsache kann ich vollkommen bestätigen. Allein ich vermag in keiner Weise die Behauptung zu unterschreiben, daß gerade in der Höhe der Trachealteilung die engsten Partien zu finden seien. Die engeren und weiten Abschnitte der embryonalen Speiseröhre sind sehr unregelmäßig und ohne jede Gesetzmäßigkeit angeordnet. Ganz besonders habe ich an der angeführten Stelle niemals eine auffällige Einengung des Ösophaguslumens konstatieren können, wie es auch aus meinen Einzelschilderungen auf das deutlichste hervorgeht.

Eine gewisse Bestätigung der Kreuterschen Befunde haben meine Untersuchungen hinsichtlich der Epithelbrücken gebracht. Jedoch ist die Kreutersche Deutung dieser Dinge

eine völlig von meiner Ansicht abweichende und, wie ich zeigen werde, auch irrige. Daß es wirkliche Epithelbrücken sind, die wohl durch lokale Proliferation des Schleimhautepithels entstehen, läßt sich aus mehreren Tatsachen beweisen. Die Gebilde lassen sich durchschnittlich nur drei oder vier und fünf Schnitte hindurch verfolgen. Ihr Querdurchmesser nimmt nie mehr als zwei oder drei Zellenbreiten ein. Das Speiseröhrenepithel ist in den Partien, in denen sie angetroffen werden, immer wie überall ein gleichmäßig zweischichtiges Zylinderepithel. Alles dies schon zeigt mit Bestimmtheit, daß wir es mit Epithelfäden oder schmalen Bändern zu tun haben, die das Speiseröhrenlumen durchspannen.

Die Kreutersche Auslegung geht dahin, daß man Querschnitte durch Vakuolen im Zellenmassive der Schleimhaut vor sich habe. Daß es in der embryonalen, menschlichen Speiseröhre zu keiner Zeit einen derartigen soliden Zustand gibt, habe ich oben schon auseinander gesetzt. Hiermit ist schon gesagt, daß dann natürlich auch niemals von Vakuolen die Rede sein kann. Aber angenommen, es handele sich in Wirklichkeit um Vakuolen, so müßte man an Serienschnitten einen direkten Beweis dafür erbringen können. In diesem Falle aber würde man ganz andere Bilder erhalten, als ich sie geschildert habe, und als sie auch Kreuter beschrieben hat. Wenn in einem soliden Zellenzylinder, hier also der angeblich massiven Speiseröhrenschleimhaut, in einem bestimmten Abschnitte beispielsweise zwei runde oder eiförmige Vakuolen zusammenliegen, so müßte die sie trennende Scheidewand bei Querschnitten in der Mitte am dünnsten sein, nach oben und unten zu jedoch mehr oder weniger an Dicke zunehmen. Das ist aber auch bei den breitesten Epithelbrücken, die durch acht Schnitte verfolgt werden können, niemals der Fall. Sie erscheinen vielmehr von Anfang bis Ende gleich schmal. Ferner müßte bei Vakuolen in entsprechender Weise die dem Bindegewebe aufsitzende Schleimhautpartie in der mittleren Höhe der Vakuole am dünnsten sein und sich nach oben und nach unten verdicken, das heißt also mehrschichtig werden. Eine Mehrschichtung habe ich aber, wie ich das immer wieder betont habe, niemals konstatieren können.

Aus allen diesen Darlegungen geht zur Evidenz hervor, daß es Vakuolen niemals in der Speiseröhre gibt.

Es liegen vielmehr mit aller Bestimmtheit Epithelbrücken vor, die durch Epithelproliferationen an umschriebenen Stellen entstanden sind. Das beweist unter anderem der Umstand, daß wir in frühen Stadien, bei meinen Beobachtungen zuerst bei einem Embryo von 16 mm Länge, ganz vereinzelt diese Gebilde auftreten sehen. In der Folgezeit der Entwicklung entstehen sie in immer zahlreicherem Maße und erreichen den Höhepunkt ihres Vorkommens bei Embryonen von 21 mm, um dann bei Embryonen von 28 bis 30 mm wieder allmählich zu verschwinden. Eine Erklärung für die Entstehung dieser Epithelbrücken sehe ich wie Tandler darin, daß das mesodermale Darmrohr erst ziemlich spät ausgiebig zu wachsen beginnt, während die entodermalen Darmelemente in lebhafte Proliferation geraten. Auf diese Weise schieben sich dann an verschiedenen Orten für den Augenblick im Überschuß gebildete Zellen in das Lumen der Speiseröhre hinein und führen so zur Bildung der Epithelbrücken.

Kreuter hat nun seine Befunde mit der angeborenen Darmatresie, in diesem Falle mit der Speiseröhrenatresie, in ätiologischen Zusammenhang gebracht. Seine Ansicht, daß die angeborene Atresie als eine Folge der von ihm behaupteten embryonalen Epithelatresie aufzufassen sei, braucht nach meinen Ausführungen nicht mehr diskutiert zu werden, da es im embryonalen Leben eine Epithelatresie überhaupt nicht gibt.

Es könnte jedoch die Frage aufgeworfen werden, ob nicht vielleicht doch die Epithelbrücken mit dem angeborenen Verschluß des Ösophagus in Beziehung zu bringen seien. Da in den weitaus meisten Fällen die Atresie der Speiseröhre in der Höhe der Trachealteilung angetroffen wird, so müßten sich die Epithelbrücken, falls sie wirklich für die vorliegende Frage von Bedeutung wären, hauptsächlich gerade in dieser Gegend vorfinden. Dafür habe ich aber weder bei den oben ausführlich mitgeteilten Untersuchungen noch an meinem andern Materiale irgendwelche Anhaltspunkte erheben können. Vielmehr sind gerade in andern Abschnitten der Speiseröhre, so besonders in ihrem Anfangsteile, die Brücken weit zahlreicher als hier. In manchen Fällen, in denen sie sonst im ganzen Ösophagus in großer Zahl angetroffen werden, fehlen sie gerade

in dem Abschnitte, der in der Höhe der Bifurkation der Trachea gelegen ist. Wir sehen also, daß auch die Anordnung der Epithelbrücken in keiner Weise mit der Entstehung der angeborenen Ösophagusatresie in Verbindung zu bringen ist. Auch eine Ansicht, daß in den frühen, hier in Frage kommenden Embryonalstadien das Lumen des Ösophagus in der Gegend der Trachealteilung am engsten, oder daß hier etwa eine Epithelwucherung, die zur Einengung oder gar zum Verschluß des Lumens führte, zu finden sei, muß ich nach meinen Untersuchungen in allen Punkten zurückweisen. Weder das eine noch das andere ist der Fall.

Bei dem Studium der Epithelproliferationen im Ösophagus habe ich selbstverständlich auch sorgfältig auf das Verhalten des Duodenums und des Enddarmes geachtet. Jedoch habe ich hier keine genauen Aufzeichnungen gemacht, da die Untersuchungen am Duodenum eine Bestätigung der Tandlerschen Beobachtungen ergeben haben. Auch hier in der Schleimhaut des Duodenums entstehen zu gleicher Zeit wie in der Speiseröhre Epithelbrücken, die nur eine um vieles bedeutendere Ausdehnung gewinnen. Ein solides Vorstadium habe ich auch hier ebensowenig wie im Ösophagus angetroffen. Desgleichen habe ich auch niemals einen durch Epithelwucherung bedingten Verschluß des Enddarmes feststellen können. Epithelbrücken konnte ich in diesem Darmabschnitte nicht nachweisen.

Aus den hier in kurzen Strichen skizzierten Befunden habe ich die Überzeugung gewonnen, daß die für die Speiseröhre dargelegten Schlußfolgerungen ohne weiteres auch für das Duodenum ihre Gültigkeit besitzen. Auch hier haben die Epithelproliferationen mit der Genese der kongenitalen Atresien durchaus nichts zu tun.

Ich glaube, durch die vorstehenden Ausführungen den Nachweis gebracht zu haben, daß die Annahme, die kongenitalen Darmatresien seien von embryonalen „Epithelatresien" herzuleiten, in jeglicher Beziehung unhaltbar ist. Leider hat auch mein Suchen, entwicklungsgeschichtliche Anhaltspunkte zur Erklärung dieser Anomalien zu finden, nicht den geringsten Erfolg gehabt. Ob wir die Darmatresien auf einen Entwicklungsfehler,

der in inneren, gestaltenden Ursachen begründet ist, oder auf eine Entwicklungsstörung, die durch äußere Momente bedingt ist, zurückzuführen haben, darüber werden wohl wie bisher die Meinungen auch weiterhin auseinandergehen. Vielleicht wird uns einmal eine pathologische Anatomie des Embryo darüber Aufklärung geben.

XIII.

Über die netzförmige Anordnung der quergestreiften Muskelfasern.

Von

Prof. Dr. R. Thoma in Heidelberg.

(Hierzu Tafel VIII.)

Bei der Fortsetzung meiner Untersuchungen über die sog. wachsartige Degeneration der quergestreiften Muskelfasern [1]) gelangte ich an eine, die normalen Strukturverhältnisse betreffende Frage, welche für den Pathologen von großem Interesse ist. Bereits seit längerer Zeit fiel mir die Häufigkeit des Vorkommens anscheinend verzweigter, quergestreifter Muskelfasern beim Menschen und bei verschiedenen Wirbeltieren auf, und auch von anderer Seite her mehrten sich entsprechende Beobachtungen, welche von den Pathologen nicht selten als regenerative Teilungen der quergestreiften Muskelfasern gedeutet wurden.

Bei der Durchsicht feiner, dem Faserverlaufe folgender Längsschnitte willkürlicher Muskeln vom Menschen, von vielen Säugetieren, vom Frosch und von der Kröte begegnet man in der Tat außerordentlich häufig Muskelfasern, welche in zwei Schenkel auslaufen. Letztere vereinigen sich nicht selten wieder mit anderen Muskelfasern, wobei das Bild einer netzförmig angeordneten Muskulatur entsteht. Doch tritt dies allerdings in der Regel nicht in so auffälliger Weise hervor wie auf Fig. 1, Taf. VIII, die übrigens mit der Camera lucida genau nach der Natur gezeichnet ist. Dieses Ergebnis besitzt ein besonderes Interesse, da bei einem solchen Baue der Muskelbäuche die Übertragung der Kraftwirkung zwischen der

[1]) Dieses Archiv Bd. 186, 1906.

Ursprungs- und der Endsehne auch dann leicht verständlich ist, wenn die einzelnen Muskelfasern viel kürzer als der ganze Muskel sind. Indessen entstehen zunächst erhebliche Widersprüche mit den Arbeiten von Aeby[1]), Felix[2]), Morpurgo[3]) und Schiefferdecker[4]), welche bei ihren ausgiebigen Isolationen von Muskelfasern nur wenige oder gar keine Verzweigungen fanden. Ich habe daher die Tatsachen einer genaueren Prüfung unterzogen und berichte zunächst über die verhältnismäßig kleinen und übersichtlich gebauten Muskeln des Frosches und der Kröte und sodann hauptsächlich über diejenigen des Menschen.

Wenn man den Musculus gastrocnemius des Frosches oder der Kröte von der Aorta her mit 96 % Alkohol injiziert[5]) und sodann auf Querschnitten von 10 μ Dicke untersucht, so bemerkt man, daß die Muskelfasern stellenweise sehr dicht aneinandergedrängt liegen, während sie an anderen Stellen durch weite Zwischenräume getrennt werden. In dem durch die wenig nachgiebige Muskelfaszie beschränkten Raume war die Alkoholinjektion nur

[1]) Aeby, Zeitschr. f. rat. Medizin. III. Reihe. Bd. 14, 1862.

[2]) Felix, Festschrift für A. v. Kölliker. Leipzig 1887.

[3]) Morpurgo, Dieses Archiv Bd. 150, 1897.

[4]) Schiefferdecker, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkde Bd. 25. 1904.

[5]) Alkohol von 96 Volumprozent, konstanter Injektionsdruck von 14 bis 16 cm hg. Vor der Injektion werden die Extremitäten des kuraresierten Tieres in einer solchen Lage gefesselt, daß die zu untersuchenden Muskeln zum mindesten eine mittlere Spannung aufweisen. Nach der Injektion Entfernung der Haut und Eingeweide und Härtung der Muskulatur in wiederholt erneuertem Alkohol 96 %, wobei die Stellung der Glieder auch nicht vorübergehend geändert wurde. Zelloidineinbettung, Hämatoxylin-Eosin, Kanadabalsam. Man erhält auf diesem Wege differente Färbungen der Primitivfibrillen und der Muskelkerne.

In anderen Fällen habe ich bei im wesentlichen gleichem Verfahren statt des Alkohols eine 5 % Formalinlösung, die zugleich 3/4 % Kochsalz enthielt, injiziert. Nach Entfernung der Haut und der Eingeweide wurden dann die immobilisierten Präparate in Formalinlösung derselben Zusammensetzung gelegt und 24 Stunden später direkt in 96 % Alkohol übergeführt. Bei diesem Verfahren quellen die Primitivfibrillen etwas auf und treten nicht mehr so deutlich hervor. Die Muskelfasern erscheinen daher nach Ausführung der oben genannten Tinctionen gleichmäßiger mit Eosin rot gefärbt, während doch die Querstreifung sehr deutlich erhalten bleibt. Nach einem solchen Präparate wurde Fig. 1 gezeichnet.

an einzelnen Stellen imstande, ein künstliches Alkoholödem hervorzurufen. An diesen Stellen aber tritt die gegenseitige Beziehung der Muskelfasern mit besonderer Deutlichkeit hervor. Die einzelnen Muskelfasern erscheinen in Bündel gruppiert, zwischen welchen die dünnen Bindegewebslamellen des Perimysium hinziehen. Letztere dringen auch zwischen die einzelnen Muskelfasern ein, jedoch nicht an allen Stellen. Manche Muskelfasern erscheinen bis zur völligen Berührung genähert. Diese gegenseitige Berührung der Muskelfasern ist es, welche besonderes Interesse bietet. Sie ist allerdings in ihren Einzelheiten nicht ganz leicht zu verfolgen.

Zunächst empfiehlt es sich, etwas Genaueres über den Verlauf der einzelnen Muskelfasern festzustellen. In dieser Absicht machte ich zuerst lückenlose Serien von Querschnitten des Froschgastrocnemius. Indessen zeigte es sich alsbald, daß bei einer Schnittdicke von 10 μ Stufenschnitte von 50 bis 100 μ Stufenhöhe alle Einzelheiten zu prüfen gestatten, welche sich auf die Anordnung der Muskelfasern beziehen. Der M. gastrocnemius des Frosches ist ein doppeltgefiederter Muskel, dessen Muskelfasern in jeder Fiederung annähernd parallel verlaufen und sämtlich die gleiche Länge besitzen. Jede Muskelfaser reicht von der Ursprungs- bis zur Endsehne. Dieses aus der genauen Vergleichung von Stufenschnitten gewonnene Ergebnis steht in voller Übereinstimmung mit den zuerst von Aeby durch Isolierungen gewonnenen Befunden. Die einzelnen Muskelfasern sind von sehr verschiedener Dicke. Ihre Querdurchmesser schwanken im Canadabalsampräparat zwischen 30 und 180 μ, wie dies aus Fig. 2, Taf. VIII hervorgeht. Dabei ist ihre Anordnung eine solche, daß jeweils einige dickere und einige dünnere Fasern zu Bündeln vereinigt erscheinen, indem sie sich stellenweise dicht aneinander legen. Verfolgt man sodann die einzelnen Muskelfasern von Querschnitt zu Querschnitt, indem man mit Hilfe der Camera lucida genaue Umrißzeichnungen anfertigt, so bemerkt man, daß von Strecke zu Strecke einzelne Muskelfasern eines Bündels, ohne ihre allgemeine Verlaufsrichtung erheblich zu ändern, zu einem Nachbarbündel hinüberziehen und nunmehr mit diesem sehr innige Berührungen eingehen. Die einzelnen Muskelfaserbündel hängen somit vielfach durch Muskelfasern zusammen, welche bald mit dem einen, bald mit dem anderen Bündel sehr innig verbunden sind.

und die ganze Muskelmasse bildet ein stark in die Länge gezogenes Netzwerk von Muskelfasern.

Diese auf Querschnitten erhobenen Befunde erklären zunächst vollständig die eigenartige Erscheinung der Fig. 1. In dieser Figur wird der Anschein gabeliger und netzförmiger Verzweigungen der Muskelfasern erzeugt durch die in gewissen Abständen regelmäßig wiederkehrenden dichten Berührungen der Muskelfasern. Die Berührungen sind so innige, daß zwei sich berührende Muskelfasern auf dem Längsschnitte selbst dann nicht immer voneinander unterschieden werden können, wenn die Schnittebene zufällig senkrecht auf der Fläche steht, in der sich die zwei Muskelfasern berühren. Man bemerkt dann vielleicht, daß zwischen zwei parallel verlaufenden Primitivfibrillen ein etwas breiterer Zwischenraum besteht. Doch trifft auch dieses bei der genannten Schnittrichtung nicht immer zu. Der Zwischenraum, der zwischen zwei, verschiedenen Muskelfasern zugehörigen, Primitivfibrillen besteht, ist zuweilen schmäler als die Zwischenräume zwischen den verschiedenen Primitivfibrillen einer einzelnen Muskelfaser. Es hängt diese Tatsache mit dem Umstande zusammen, daß die Primitivfibrillen bis an die Oberfläche des Sarkolemminhaltes reichen. Wenn aber die Schnittebene zwar den Primitivfibrillen parallel verläuft, jedoch etwas schief steht auf der Berührungsfläche zweier Muskelfasern, dann sind diese auf dem Längsschnitte nicht mehr von einander zu unterscheiden, sondern erscheinen als eine einfache Muskelfaser von doppelter Breite. Dieses aber ist der gewöhnliche Fall. Wenn dann weiterhin die Muskelfasern wieder etwas auseinanderweichen, entsteht das Bild einer gabeligen Teilung einer Muskelfaser. Diese Bilder wiederholen sich so häufig, daß der ganze Muskel aus netzförmig verzweigten Muskelfasern zu bestehen scheint, während doch Isolationen und Stufenschnittreihen zeigen, daß echte Verzweigungen von Muskelfasern im Gastrocnemius des Frosches nur in geringer Zahl und ausschließlich oder nahezu ausschließlich an den Sehnenansätzen vorkommen.

Mit einigen unwesentlichen Modifikationen kann man die gleichen Befunde auch in den Muskeln des Oberschenkels und der Bauchwand des Frosches und der Kröte und in der willkürlichen Muskulatur der höheren Säugetiere und des Menschen erheben. Sie scheinen einer wesentlichen Eigentümlichkeit der querge-

streiften Muskulatur zu entsprechen und erklären die obenerwähnte zunehmende Häufigkeit der Nachrichten über verzweigte Muskelfasern des Menschen. Man kommt daher zu der Frage, weshalb diese Tatsachen nicht viel früher zur allgemeinen Kenntnis gelangten. Dieses ist leicht zu erklären. Früher, als man die mikroskopischen Dünnschnitte aus freier Hand darstellte, konnte man ausgedehntere Längsschnitte der Muskulatur in der Regel nicht dünner herstellen, als dem Querdurchmesser der Muskelfasern entsprach, weil letztere das schneidende Messer ablenkten. Auf einem solchen Längsschnitte erschien jede Muskelfaser als ein stark lichtbrechender Zylinder, dessen Ränder infolge der Brechung und Spiegelung des Lichtes an den Zylinderflächen sehr deutlich und breit hervortraten. Echte Verzweigungen der Muskelfasern waren unter diesen Umständen sehr wohl zu erkennen. Aber die Grenzen zwischen zwei sich berührenden Muskelfasern konnten wegen derselben Refraktions- und Reflexionserscheinungen niemals verschwinden; sie wurden immer kenntlich gemacht durch die dunklen Schatten, welche sich an den Rändern der als Zylinderlinsen wirkenden Muskelfasern bildeten. Gegenwärtig zerlegt das Mikrotom jede Muskelfaser der Länge nach in eine große Anzahl dünner Schnitte oder Lamellen, welche von parallelen Flächen begrenzt werden. Die Brechungen und Spiegelungen an den zylindrischen Oberflächen der Muskelfasern fallen weg und die Grenzen zwischen zwei sich berührenden Muskelfasern können sehr leicht völlig verschwinden, wenn an diesen Grenzen das Sarkolemm sehr dünn ist oder fehlt. Weichen dann zwei sich in dieser Weise berührende Muskelfasern in ihrem weiteren Verlaufe auseinander, so ist das Bild einer verzweigten Muskelfaser gegeben. Indessen tritt der Anschein einer Verzweigung und die sich ergebende netzförmige Anordnung der Muskelfasern nur dann in voller Schärfe hervor, wenn man die Muskelfasern vor und während der Erhärtung durch leichte Spannung geradestreckt und sodann darauf achtet, daß man möglichst genaue Längsschnitte anfertigt. Diese Voraussetzungen haben aber die Pathologen in der Regel nicht erfüllt, und damit erklärt es sich, daß sie nur gelegentlich das Bild einzelner verzweigter Muskelfasern erhielten. In besonderem Maße begünstigen sodann ödematöse Quellungen sowie seröse, fibrinöse und eitrige Infiltrationen des Perimysium internum, ebenso wie die

durch Alkohol- und Formalininjektionen hervorgerufenen Erweiterungen der Bindegewebsspalten das Hervortreten der netzförmigen Anordnung der quergestreiften Muskelfasern. Diese Zustände aber waren vor noch nicht langer Zeit, als die Methoden der Einbettung noch unentwickelt waren, ein Hindernis für die Anfertigung ausgedehnter Schnittpräparate. Die netzförmige Anordnung der Muskelfasern konnte somit gerade dann nicht untersucht werden, wenn sie infolge von natürlichen oder künstlichen Schwellungen des Zwischengewebes besonders leicht zu erkennen gewesen wären.

Es ergibt sich jedoch weiterhin die schwierige Aufgabe, die Berührungsflächen der Muskelfasern einer genaueren Prüfung zu unterziehen. Hierzu kann man gleichfalls Serien von Querschnitten von 10 μ Schnittdicke verwenden, doch gelingt es ohne Schwierigkeit, den in Zelloidin eingebetteten Muskel in Schnitte von 5 μ Dicke zu zerlegen, und diese sind vorzuziehen. Färbt man solche Querschnitte des Gastrocnemius des Frosches kräftig mit Hämatoxylin [1]) und Eosin, so erscheinen die Primitivfibrillen der Muskelfasern bei starker Vergrößerung als leuchtend rote, rundliche oder hufeisenförmige Gebilde, zwischen denen das Sarkoplasma nur einen schwach roten Ton zeigt. Sarkolemmaschläuche und Bindegewebsfasern sind dagegen schwach blau, die Kerne dunkelblau. Das Verhalten der Sarkolemmaschläuche an den Berührungsstellen der Muskelfasern ist aber demungeachtet nicht immer mit aller Sicherheit festzustellen. Zuweilen überzeugt man sich davon, daß auch an der Berührungsstelle beide Muskelfasern von einem besonderen Sarkolemmschlauch umhüllt sind. In der Regel scheint sich jedoch das Verhältnis so zu gestalten, daß die Sarkolemmaschläuche zweier, sich berührender Muskelfasern an der Berührungsstelle zu einer einfachen Membran zusammenfließen. Ich sage, es scheint dies so zu sein, weil es in der Tat auch mit starken Vergrößerungen schwer ist, eine Membran zwischen den

[1]) Ich verwendete eine von Prudden angegebene Modifikation des Delafieldschen Hämatoxylins. 150 ccm einer konz. wässerigen Ammoniakalaunlösung werden mit 4 ccm konz. alkoholischer Hämatoxylinlösung gemischt und eine Woche lang in offenem Zylinderglase (mit Filtrierpapier bedeckt) stehen gelassen. Dann wird zugesetzt 25 ccm Glyzerin und 25 ccm Methylalkohol. Vor dem Gebrauche mit destilliertem Wasser zu verdünnen.

beiden sich berührenden Muskelfasern nachzuweisen, solange keine scharfe und differente Färbung einer solchen Membran erzielt werden kann. Eine solche differente und zugleich kräftige Färbung des Sarkolemms ist mir indessen einmal beim Menschen gelungen (Fig. 3, Taf. VIII). Hier sieht man deutlich, wie z. B. die Sarkolemmaschläuche der Muskelfasern aa und b sowie diejenigen der Muskelfasern b und c zu einer einheitlichen Membran verschmelzen. Unmittelbare Berührungen des Sarkolemminhaltes zweier Muskelfasern habe ich dagegen beim Menschen nicht nachweisen können. Allerdings könnte man geneigt sein, in Fig. 3 die beiden von einem einfachen Sarkolemmaschlauche umschlossenen Massen a und a als die Querschnitte zweier Muskelfasern aufzufassen, deren gegenseitige Berührung eine so innige geworden sei, daß auf dem gegebenen Querschnitte die beiden Sarkolemmaschläuche zu einem einheitlichen Schlauche verschmolzen wären. Doch scheint diese Deutung, die sich in Ermangelung von Serienschnitten nicht direkt beweisen oder widerlegen läßt, unwahrscheinlich. Vermutlich handelt es sich bei der Faser aa um eine Zerklüftung und wachsartige Umwandlung des Sarkolemminhaltes. Außerdem dürften zwei von den in dieser Muskelfaser sichtbaren Kernen eingedrungenen Exsudatzellen angehören.

Im Gastrocnemius des Frosches ist es mir gleichfalls nicht gelungen, unmittelbare Berührungen des Sarkolemminhaltes zweier Muskelfasern nachzuweisen. Indessen sind die Grenzlinien zwischen den sich berührenden Muskelfasern zuweilen so fein, daß man an dem Vorhandensein einer trennenden Membran zweifelhaft werden kann. Die Primitivfibrillen zweier Muskelfasern liegen dann an der Berührungsstelle so nahe aneinander, daß die Entfernung von den Primitivfibrillen der einen Muskelfaser bis zu den Primitivfibrillen der anderen Muskelfaser kleiner ist als die Abstände, welche die Primitivfibrillen jeder einzelnen Muskelfaser unter sich aufweisen. Diese Tatsache, welche bereits bei Besprechung der Muskelfaserlängsschnitte erwähnt wurde, zeigt, daß die Primitivfibrillen sehr nahe der Oberfläche des Sarkolemminhaltes verlaufen können. Es wäre dann möglich, daß zwischen den benachbarten Primitivfibrillen zweier Muskelfasern nur eine geringe Menge von Sarkoplasma vorhanden wäre und daß das Sarkoplasma der einen Muskelfaser mit dem Sarkoplasma der anderen im Zusammenhange stände.

Andererseits könnte man jedoch auch annehmen, daß der Zwischenraum zwischen den benachbarten Primitivfibrillen zweier ad maximum genäherter Muskelfasern durch eine feine Membran eingenommen würde. Diese Membran aber würde verschiedene Deutungen gestatten. Sie könnte vom Sarkolemm gebildet werden. Wenn aber das Sarkolemm, wie gegenwärtig zumeist angenommen wird, ein Produkt des Bindegewebes ist, also eine Bindegewebslamelle darstellt, so wäre es auch möglich, daß die Oberfläche des Sarkolemminhaltes ähnlich wie die Oberfläche des Zellprotoplasma eine Verdichtungsschichte trägt, welche den kleinen Zwischenraum zwischen den benachbarten Primitivfibrillen zweier ad maximum genäherter Muskelfasern ausfüllt. Dann wäre wiederum eine unmittelbare Berührung des Sarkolemminhaltes der zwei ad maximum genäherten Muskelfasern anzunehmen.

Man kann die soeben besprochenen Befunde noch etwas deutlicher zur Anschauung bringen, wenn man statt der einfachen Hämatoxilin-Eosinfärbung die Weigertsche Methode der Markscheidenfärbung zu Hilfe zieht. Diese gibt sehr scharfe Färbungen der Primitivfibrillen der Muskelfasern, wenn man die Ferrizyankalium und Borax enthaltende Differenzierflüssigkeit mit dem 30 fachen Volum Wasser verdünnt und nur sehr kurze Zeit wirken läßt [1]). Andere Bilder erhält man mit den zur Färbung der elastischen Fasern angegebenen Methoden. Wenn man Schnitte des in Zelloidin eingebetteten Muskels mit Eisenresorcin-Fuchsin nach Weigert oder mit Orcein-Salpetersäure nach Pranter [2]) in der Weise färbt, wie man in der Regel elastische Fasern darstellt, so bleiben die Primitivfibrillen annähernd oder völlig farblos, während das Sarkoplasma stark gefärbt wird. Ebenso stark wie das Sarkoplasma färbt sich auch das Zelloidin der Einbettungsmasse, das Bindegewebe und das Sarkolemm. Man erhält somit genau ein negatives Bild, wenn man den Erfolg der Markscheiden-

[1]) Alkoholinjektion der Blutgefäße, Härtung des Muskels in Alkohol. Zelloidineinbettung. Dünnschnitte 5 μ. Kupferung 12 Std. Flüchtiges Abspülen mit Wasser. Weigertsche Hämatoxylinlösung wird in den ersten Minuten mehrmals erneuert bis sich keine merklichen Niederschläge mehr in der Farblösung bilden. Nach einer Stunde: Differenzieren. Alkohol 96°, Karbolxylol, Xylol, Xylolkanadabalsam.

[2]) Pranter, Zentralbl. f. allg. Path. XIII, 1902.

färbung als das positive Bild bezeichnet. Das negative Bild aber läßt die Berührungsstellen aller Muskelfasern als feine blaue Linien hervortreten. Ein bestimmter Entscheid über die feinere Struktur dieser Berührungsstellen ergibt sich dabei indessen nicht. Nur überzeugt man sich auf Serienschnitten davon, daß die Primitivfibrillen an den Berührungsstellen der Muskelfasern ohne Störung ihrer Ordnung weiter ziehen und keinenfalls von einer Faser in die andere übertreten.

Infolge der Unvollkommenheiten der optischen Leistung der Mikroskope liegen hier einige schwer entscheidbare Fragen vor, die erst nach Auffindung zuverlässiger elektiver Färbungen des Sarkolemms ihrer Lösung näher gebracht werden können. Einige Punkte können jedoch als festgestellt erachtet werden. An den Berührungsstellen der Muskelfasern bleibt ihre Individualität insofern erhalten, als die Primitivfibrillen niemals aus einer Muskelfaser in die andere übertreten. Im übrigen aber sind diese Berührungen so innige, daß sie auf eine festere Verbindung zwischen den sich berührenden Muskelfasern schließen lassen. Ob diese Verbindung stellenweise durch eine direkte Berührung und Verschmelzung des Sarkolemminhaltes bewirkt wird, erscheint zweifelhaft. Jedenfalls kommt sie hauptsächlich dadurch zustande, daß die Sarkolemmaschläuche der einzelnen Muskelfasern stellenweise miteinander verschmelzen. Dieses ist für den Muskel des Menschen infolge eines günstigen Färberesultates unmittelbar zu beweisen gewesen und für die Muskeln anderer Tiere in hohem Grade wahrscheinlich. Die Verschmelzung der Sarkolemmaschläuche ermöglicht aber, weil der Sarkolemminhalt an diesen adhäriert, eine Überführung der Kraftleistung einer Muskelfaser auf die andere. Das durch die Verbindung zahlreicher Muskelfasern gebildete Netzwerk muß daher bei seiner Kontraktion mechanisch in ähnlicher Weise wirken wie eine einheitliche, netzförmig angeordnete Muskelmasse, und zwar auch dann, wenn die einzelne Muskelfaser erheblich kürzer ist als die Entfernung zwischen den korrespondierenden Punkten der Ursprungs- und der Endsehne des Muskels. Immer wird der Muskelzug ohne Mitbeteiligung des Perimysium auf die Ursprungs- und auf die Endsehne übertragen. Die innigen, gegenseitigen Berührungen der Muskelfasern, welche hier nachgewiesen wurden, dürften aber außerdem noch zur Folge haben, daß bei

physiologischen Erregungen der motorischen Nervenendigungen die Erregung sich in der kontraktilen Substanz des Muskelfasernetzes in sehr gleichmäßiger Weise ausbreitet, indem die Erregung von einer Faser auf die andere übergreift.

Eine Bestätigung der hier gewonnenen Ergebnisse kann man schließlich in dem Umstande finden, daß bei Mazerationen in chlorsaurem Kali und Salpetersäure der Gastrocnemius des Frosches zunächst in eine Anzahl von vielfach untereinander zusammenhängenden Muskelfaserbündeln zerfällt, ehe er sich in einzelne, isolierte Fasern spaltet. Doch sind die Versuchsbedingungen bei solchen Mazerationen zu verwickelte, um einer strengeren Erörterung zugängig zu sein. Der Umstand, daß bei künstlichen, durch Injektion der Blutgefäße erzeugten Ödemen die Muskelfasern an vielen, ziemlich regelmäßig angeordneten Stellen in engster Berührung bleiben, ist jedenfalls beweiskräftiger für das Vorhandensein seitlicher Verbindungen der Muskelfasern und ihrer Sarkolemmascheiden. Die hier vertretenen Anschauungen fußen daher im wesentlichen auf der Untersuchung des gehärteten Schnittpräparates des Muskels. Sie erklären aber nicht nur in befriedigender Weise die Funktion der kontraktilen Substanz, sondern sie machen es auch vollkommen verständlich, weshalb man neuerdings immer häufiger auf dünnen Schnittpräparaten verzweigte Muskelfasern aufzufinden glaubte. Verzweigte Muskelfasern sind in der Muskulatur des Skeletts, in der Zunge, im Myokard und an anderen Orten in einwandfreier Weise nachgewiesen. In der großen Mehrzahl der Fälle kommt aber auf Schnittpräparaten der willkürlichen Muskulatur das Bild verzweigter Muskelfasern dadurch zustande, daß unverzweigte Muskelfasern sich dicht aneinanderlegen. Dabei können die Sarkolemmaschläuche an der Berührungsstelle zu einer einheitlichen Membran verschmelzen; möglicherweise kommt es jedoch auch zu Verschmelzungen des Sarkolemminhaltes.

Endlich erklären sich durch diese Ergebnisse auch die Beobachtungen von Carter[1]) und Meigs[2]), welche Kapillaren im Innern von quergestreiften Muskelfasern beschrieben. Nach meinen Wahrnehmungen dürfte es sich dabei immer um seitlich mitein-

[1]) T. A. Carter, Journ. of Anatomy and Physiology, Bd. 4. 1869.
[2]) A. V. Meigs, Ebenda, Bd. 33, 1898.

ander verbundene Muskelfasern gehandelt haben, welche an der Berührungsstelle eine Kapillare einschlossen. Die Kapillare liegt in solchen Fällen, wie man am besten an menschlichen, mit Berlinerblau und Leim injizierten Muskeln feststellt, in der Dicke der aus dem verschmolzenen Sarkolemm zweier Muskelfasern gebildeten Membran. Bei nicht sehr eingehender Untersuchung aber scheint sie im Innern einer einheitlichen Muskelfaser zu liegen.

Tafelerklärung (Taf. VIII).

Fig. 1. Längsschnitt des Musculus gastrocnemius der Kröte nach Injektion der Blutgefäße mit Formalinlösung. Vergr. 120.

Fig. 2. Querschnitt des Musculus gastrocnemius von Rana temporaria. Auf den Querschnitten der einzelnen Muskelfasern sind außer den Kernen die Querschnitte der Primitivfibrillen wahrnehmbar. Alkoholinjektion der Blutgefäße. Hämatoxylin-Eosin. Kanadabalsam. Vergr. 337.

Fig. 3. Muskelfaserquerschnitte bei fibrinös-eitriger, metastatischer Myositis. Dunkle Färbung der Sarkolemmaschläuche. f, Fibrin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 350.

XIV.

Einige Bemerkungen zur Frage: Arteriosklerose nach Adrenalin-Injektionen.

(Aus dem Boerhaave-Laboratorium, Direktor Prof. Dr. N. Ph. Tendeloo, Leiden.)

Von

Dr. N. Waterman.

Bekanntlich haben zwei Theorien über das Wesen der Arteriosklerose in hohem Maße die Aufmerksamkeit gefesselt: die Theorie von Thoma, welche die Wucherung der Tunica intima (das wesentlichste anatomische Substrat der Arteriosklerose) als eine kompensatorische ansieht, als eine Herstellung des normalen Lumens des Gefäßes, erweitert und gereckt durch die vielen Schädlichkeiten des Lebens, und die Theorie von Jores, welche, gestützt auf genauere Kenntnisse der histologischen Beschaffen-

heit dieser Intimawucherung, dieselbe mehr als eine Hypertrophie, die Folge einer andauernden Blutdruckerhöhung, auffaßt.

Die Meinung Jores' nun hat die Experimente mit Adrenalin zur Folge gehabt, in der Absicht, durch Erhöhung des Blutdruckes mittels dieses Stoffes bei Versuchstieren Arteriosklerose hervorzurufen. Und es ist allbekannt geworden, daß es Josué gelang, durch intravenöse Injektionen von 3 gutt. Adren. $^1/_{1000}$ wirklich Arterienveränderungen zu bekommen. Soviel ich weiß, hat nur Kaiserling in Berlin[1]) diese vielfach bestätigten Ergebnisse in Abrede gestellt und gegen dieselben Zweifel erhoben. Ich meine, daß Kaiserling im Unrecht ist. Wenn er z. B. sagt, daß es ihm nicht gelungen sei, diese Resultate zu erzielen, so kann man dem entgegenhalten, daß schon Josué selbst, und später auch viele andere Untersucher, neben schönen Erfolgen auch Mißlingen erwähnen, obwohl das Gelingen die Regel ist. Ich kann deshalb nur annehmen, daß Kaiserling besonders unglücklich gewesen ist, und möchte ihn bitten, seine Experimente zu wiederholen. Auf seine anderen Einwände werde ich nicht eingehen.

Wenn ich nun zu meinen eigenen Versuchsergebnissen komme, wie ich sie in meiner Dissertation genauer beschrieben habe, darf ich anfangen zu sagen, daß dieselben im allgemeinen mit denjenigen anderer Forscher übereinstimmen. Daher werde ich sie in kurzem mitteilen und nur die abweichenden Befunde näher erläutern.

Es wurden Einspritzungen vorgenommen (jeden dritten Tag 3 gutt. Adren. $^1/_{1000}$) in die Ohrvenen von Kaninchen. Ich fand dann nach fünf bis sechs Injektionen am frühesten das Auftreten „pergamentähnlicher Stellen" in der Aorta, welche bei Fortsetzung der Injektionen sich zu deutlichen „Dellen" und aneurysmaähnlichen Gefäßerweiterungen ausbildeten.

Mikroskopisch fanden sich dann[2]) Nekroseherde in der Tunica media, Streckung der elastischen Fasern an diesen Stellen, Auflösung der Muskelsubstanz, Kalkeinlagerung an diesen Stellen und örtliche Gefäßerweiterung. Die nekrotischen Herde bestehen im Anfang aus einzelnen nekrotisch gewordenen glatten Muskel-

[1]) Berliner Klinische Wochenschrift Januar 1907. Nr. 2.

[2]) Vier Abbildungen sind in meinem „Proefschrift" der Universität Leiden, 1907, zu finden.

zellen, welche sich mit van Giesons Farbstoff statt braungelb mehr graurötlich tingieren. Die Muskelkerne in der Nähe des Herdes sind pyknotisch.

Auffallend ist die ganz örtliche Streckung der elastischen Fasern, welche vorher noch nie an diesem Gewebe wahrgenommen worden ist. Die elastischen Fasern selbst bleiben sehr lange intakt.

Es finden sich keine Erscheinungen von Entzündung: weder Leukocyteninfiltration noch Proliferationen.

Auch die Tunica intima zeigt Veränderungen; und während nun meine Befunde bisher im allgemeinen mit denen anderer Forscher übereinstimmen, möchte ich, was die Intimawucherungen anbelangt, mich auf einen etwas andern Standpunkt stellen und mich hierüber, der Wichtigkeit wegen, etwas näher aussprechen. Denn bei allen Tierversuchen herrscht doch die Absicht vor, Anhaltspunkte für die Beurteilung krankhafter Vorgänge beim Menschen zu gewinnen, in casu die Ergebnisse der Adrenalininjektionen beim Kaninchen für die Kenntnis der Arteriosklerose zu verwerten. Und bei der Arteriosklerose des Menschen beherrscht, vom anatomischen Standpunkte aus, die Intimawucherung das Krankheitsbild.

In meinen Präparaten nun ist die Intimawucherung keine einheitliche. Man muß zwei Formen unterscheiden:

a) eine Wucherung von Intimazellen, den Stellen entsprechend, wo die Muskelhaut des Gefäßes nekrotisch geworden ist, wo das Gefäß lokal erweitert ist. Die Wucherung ist da am stärksten, wo die Einsinkung der Gefäßwand am stärksten ist.

Die Neubildung besteht aus parallel gerichteten, nebeneinander gelagerten, langgestreckten Zellen. Die Form dieser Zellen, ihre runden, blasigen Kerne charakterisieren sie als junge Bindegewebszellen.

Die Weigertsche Elastinfärbung weist nur unbedeutende elastische Fäserchen auf.

Neben dieser Form nun findet man bisweilen eine andere:

b) Nicht lumenwärts, sondern gerade grenzend an den Stellen, wo die Muskelhaut nekrotisch geworden, tritt eine Intimawucherung auf: große, runde Zellen, viele mit pyknotischen Kernen; viele dieser Zellen selbst auch Vakuolen zeigend: degenerierende Zellen also. Es gelang mir nicht, nachzuweisen, welche De-

generation dies war, weil die Präparate schon vorher mit absolutem Alkohol behandelt wurden; wahrscheinlich fettige Degeneration.

Außerdem treten hier auch sehr starke, aus der Lamina elastica interna sich abzweigende elastische Fasern hervor, welche die genannten Zellen netzartig umschließen.

Man merkt sich leicht den Unterschied mit der sub a beschriebenen Intimawucherung.

Diese letzte Form ist meines Wissens noch von keinem der zahlreichen Untersucher beschrieben worden.

Wenn wir nun diese Intimawucherung zu deuten suchen und vergleichen sie mit der Intimawucherung, welche man beim Menschen beschrieben hat, so muß es auffallen, daß die sub a genannte Form ganz und gar der regenerativen Wucherung im Sinne Thomas zu vergleichen ist.

Dies hat auch schon Kurt Ziegler bemerkt[1]). Denn wie schon im Anfang gesagt, faßt Thoma die Intimawucherung beim arteriosklerotischen Prozesse als eine Kompensation, als eine regenerative Herstellung des normalen Gefäßlumens auf.

Andererseits muß es auffallen, daß die sub b beschriebene Form in vielen Beziehungen der hyperplastischen Wucherung im Sinne Jores' entspricht. Wenn ich meine Präparate mit den Bildnissen und Erläuterungen Jores' vergleiche, ist die Ähnlichkeit überraschend.

Und so muß ich konkludieren, daß, wenn auch die Gefäßerkrankung beim Kaninchen nach Adrenalininjektionen nicht der menschlichen Arteriosklerose völlig gleichzustellen ist, wir doch viele Analoga mit diesem Prozesse auffinden können und darum umgekehrt wieder schließen können, daß sich sowohl in der Meinung Thomas wie Jores' viel Wahres befinden muß.

Die Möglichkeit der regenerativen Intimawucherung ist hier sicher bewiesen und der Modus ihrer Entstehung sehr begreiflich; denn es ist nicht schwer, sich vorzustellen, wie durch eine Einsinkung der Wand die Intimazellen verzogen und gedehnt werden und auf diese Weise ein Reiz auf die Zellen ausgeübt wird, infolgedessen sie sich zu mehren anfangen.

Die sub b genannte Form, die im Sinne Jores', bereitet der Erklärung größere Schwierigkeiten. Man kann hier an zwei

[1]) Kurt Ziegler, Zieglers Beiträge Bd. 38, 1906.

Möglichkeiten denken: erstens an direkte Reizung der elastischen Fasern durch das Gift Adrenalin, zweitens an eine wirkliche Hypertrophie, vielleicht als Reaktion gegen erhöhten Blutdruck.

Da nun, wie wir gesehen haben, die Arterienveränderung nach Adrenalininjektion große Ähnlichkeit mit der Arteriosklerose des Menschen zeigt, erscheint es mir nützlich, die Pathogenese dieser Veränderungen noch etwas näher zu studieren. Man kann dann an drei ätiologische Momente denken, deren zwei schon soeben genannt sind:

1. den erhöhten Blutdruck,

2. chemische Einwirkung des Adrenalines auf die Gefäßwand (Muskelgift),

3. anämische Nekrose durch Kontraktion der Vasa vasorum.

Die sub 1 angenommene Möglichkeit war von vornherein nicht wahrscheinlich, weil schon fünf oder sechs Injektionen genügen, um die Veränderungen herbeizuführen. Um diese Möglichkeit auszuschließen, lag es nun auf der Hand, Adrenalin einzuführen und zu gleicher Zeit seine blutdruckerhöhende Wirkung durch eine antagonistisch wirkende Substanz zu neutralisieren. Ich wählte dazu Amylnitrit.

Wie bekannt, entsteht nach intratrachealer Injektion von einigen Tropfen Amylnitrit bei Kaninchen sofort eine bedeutende Blutdruckerniedrigung, z. B. nach Einspritzung von 4 gutt. eine Erniedrigung von 40 bis 60 mm Hg, welche sofort nach der Injektion anfängt und ungefähr zwei Minuten anhält. Vergleicht man damit die blutdrucksteigernde Wirkung der Adrenalineinspritzung, so zeigt sich, daß auch diese Steigerung sofort nach der Einspritzung anfängt, auch ungefähr eine Höhe von 40 bis 60 mm Hg erreicht und auch etwa zwei Minuten anhält. Demnach wären Adrenalin und Amylnitrit vollkommene Antagoniste. Es wäre aber möglich, daß das Amylnitrit, bei gleichzeitiger Anwendung mit Adrenalin, auch die andern Wirkungen des zuletzt genannten Stoffes (z. B. durch Oxydation) vernichte. Wohl hatte G. Mellin gezeigt, daß die Wirkung des Adrenalin durch eine vorhergehende Injektion des Amylnitrit nicht beeinflußt wurde, aber bei gleichzeitiger Anwendung bliebe doch immer diese Möglichkeit. Daher entschloß ich mich, nur positive Resultate zu verwerten.

Ob wirklich bei gleichzeitiger Anwendung von Adrenalin und Amylnitrit der Blutdruck konstant bleibt, mußte der Versuch bestätigen. In der Tat erhielt sich bei intravenöser Injektion von 3 gutt. Adren. $^1/_{1000}$ und 4 bis 5 gutt. Amylnitrit per tracheam der Blutdruck ungefähr auf gleicher Höhe. Zum Beispiel war der Blutdruck vor der kombinierten Injektion 94 mm Hg, nach der Einspritzung beider Substanzen fiel der Druck während einiger Sekunden auf 89 mm herab, stieg aber wieder sofort bis 103 mm Hg.

Dabei tritt aber als Nebenwirkung eine starke Vagusreizung auf, deren Folge eine Verlangsamung des Pulses (z. B. von 240 bis 55 Schläge) und Verstärkung der Herzkontraktionen ist.

Ich habe nun in der gewöhnlichen Weise meine Kaninchen mehrmals diesen kombinierten Injektionen unterworfen.

Die Tiere vertragen sie aber schlecht; vielleicht ist dieses der starken Vagusreizung zuzuschreiben. Nur ein Kaninchen hat dem Verfahren fünfmal widerstanden. Und wirklich fanden sich bei diesem Tiere dieselben Veränderungen wie bei den nur mit Adrenalin behandelten.

Wie ich neulich vernahm, hat auch Braun im Laboratorium Paltauf's ähnliche Resultate erhalten.

Nach diesen Ergebnissen dürfen wir es nun für bewiesen halten, daß die Arterienveränderungen durch Adrenalin nicht dessen blutdruckerhöhender Wirkung zuzuschreiben sind.

Ebenso wird die sub 3 genannte mögliche Entstehungsweise (die Muskelnekrose infolge zu starker Kontraktion der Vasa vasorum) hinfällig, denn es ist doch sehr wahrscheinlich, daß, wenn Adrenalin die Vasa vasorum zur Kontraktion anregt, auch Amylnitrit als Antagonist dieser Kontraktion entgegentreten wird.

Es bleibt also nur die sub 2 genannte Möglichkeit übrig, es wirke Adrenalin als Muskelgift auf die Gefäßwand ein. Man kann sich eine direkte Tötung der Muskelzellen durch Gift vorstellen; allein das herdweise Auftreten der Erkrankung bleibt unaufgeklärt. Die Intimawucherung, besonders die von uns „kompensatorisch“ genannte, kann man sich entweder als auf mechanischem Wege entstanden vorstellen, wenn man eine Reizung der Intimazellen durch Dehnung und Streckung infolge der lokalen Erweiterung des Gefäßes annimmt oder als Folge einer direkten Reizung

der Intimazellen durch das Gift. Wir persönlich ziehen die erste Erklärungsweise vor.

Was die zweite, die hyperplastische Form der Intimawucherung anbelangt, so ist hierfür die Hypothese hinfällig geworden, welche den erhöhten Blutdruck zur Erklärung heranzieht. Es bleibt dann übrig, daß man sich diese Wucherung durch chemische Reizung entstanden denkt.

Man braucht auch hier indessen die Idee einer durch mechanische Einflüsse entstehenden Intimawucherung noch nicht aufzugeben. Denn es wäre vielleicht noch zu bedenken, daß die Stellen der Gefäßwand, welche sich neben den Einsinkungen befinden (und diese Stellen zeigen eben die hyperplastische Intima) besonders großen Gewalten ausgesetzt sein müssen und daß die hyperplastische Intima vielleicht als Reaktion gegen diese Insulten anzusehen ist. Dies möge dahingestellt bleiben.

XV.

Studien über Gefäßerkrankungen durch Gifte.

Von

Privatdozent Dr. med. A. Bennecke, Frauenarzt,

Rostock in Mecklenburg.

Mit 19 Figuren im Text und 18 Figuren auf Taf. IX—XI.

Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung.

Das Studium der Gefäßerkrankungen des Menschen, insonderheit die Frage der Arteriosklerose war bis vor wenigen Jahren noch ein Gebiet, das im wesentlichen nur das Interesse des inneren Klinikers und pathologischen Anatomen in Anspruch nahm. Erst die Erkenntnis, daß durch Nebennierenpräparate beim Tiere experimentell Gefäßerkrankungen erzielt werden konnten, die in mehr oder weniger nahen Beziehungen zur menschlichen Arteriosklerose standen, stellte diese Frage auf eine breitere Basis und eröffnete eine Reihe befruchtender Ausblicke und neuer Gedankengänge. Durch zahlreiche Arbeiten, die sich im Laufe der letzten vier Jahre mit dieser Frage beschäftigten, wuchs das Interesse an derselben für eine große Zahl weiterer medizinischer Disziplinen. In erster Linie war es die Pharmakologie, die an der Frage lebhaft interessiert wurde, insofern es gelang, durch eine Reihe toxischer Substanzen Gefäßveränderungen hervorzurufen; in gleicher Weise wurde die physiologische Chemie für die Frage engagiert, weil von einer Zahl von Untersuchern die Annahme vertreten wurde, daß die Steigerung des arteriellen Blutdrucks die Ursache der gefäßschädigenden Wirkungen sein könne, bez. eine Kombination oder Wechselwirkung beider Noxen. Die Teilnahme der Hygiene, Bakteriologie und Serologie wurde wachgerufen durch den positiven Ausfall der Experimente, die ähnliche Wirkungen auf den Zirkulationsapparat auszuüben vermochten durch Bakterien und deren Toxine und Sera. War aber die Annahme richtig, daß die Blutdrucksteigerung allein, und zwar einmalig von längerer Dauer, oder oftmals für kurze Zeit hervorgerufen, oder unter Mitwirkung toxischer Noxen Gefäßerkrankungen hervorzurufen imstande war, so mußten sämtliche klinische Disziplinen ihr Interesse dieser Frage zuwenden, denn sie alle werden in zahllosen Fällen vor die Aufgabe gestellt, Blutungen irgendwelcher Art durch Styptica zu beeinflussen. In besonders ausgedehntem Umfange tritt diese Anforderung an die Gynäkologie und Geburtshilfe heran. In ungezählten Fällen werden von ihr bei Mennorrhagien, Metrorrhagien, atonischen Blutungen, Myomblutungen, Blutungen ovariellen und anderen Ursprungs Haemostatica verwandt, deren blutdruckstei-

gernde Wirkung bekannt ist. Unter diesen nehmen die erste Stelle ein die Alkaloide der Hydrastis canadensis, das Hydrastin und sein Derivat, das Hydrastinin, wie die zahllosen Präparate aus dem Secale cornütum. War die oben skizzierte Annahme richtig, so mußte die Frage der Beantwortung zugeführt werden, ob die gedachten hämostatischen Medikamente neben ihrer günstigen Wirkung etwa auch gewisse Schädlichkeiten in sich schließen, die gefäßverändernde Eigenschaften enthalten.

Aus diesem Gedangengange ergab sich zwanglos die folgende Fragestellung:

1. Gelingt es, durch Hydrastin und Hydrastinin experimentell am Tiere Gefäßerkrankungen hervorzurufen? [1])

Und im bejahenden Falle:

2. Gelingt es, durch Ausschaltung ihrer blutdrucksteigernden Wirkung das Auftreten von Gefäßerkrankungen zu verhindern?

II. Wandlung der Anschauungen über die Arteriosklerose.

Die Kenntnis von den Erkrankungen der Gefäße, und der bei diesen gefundenen Veränderungen, hat, so alt sie ist, erst in der Mitte des 19. Jahrhunderts histologische Grundlagen erhalten, die uns das Verständnis dieser Prozesse ermöglichen.

Im großen und ganzen sind es drei Theorien, die über die Entstehung der Arteriosklerose aufgestellt sind: die Auflagerungstheorie Rokitanskys, die Entzündungstheorie Virchows und die histo-mechanische Theorie Thomas.

Während die Autoren des 18. Jahrhunderts unter der Affektion, die wir heute allgemein nach dem Vorgange Lobsteins als Arteriosklerose bezeichnen, noch eine fremdkörperartige Bildung verstanden, die zwar zwischen den Gefäßhäuten gelegen, doch mit diesen selbst nichts gemein haben, verdanken wir Virchow die Entdeckung, daß der arteriosklerotische Prozeß sich nicht zwischen sondern in den Gefäßhäuten selbst abspiele.

Der erste Forscher, der, gestützt auf histologische Untersuchungen, eine Erklärung des Prozesses zu geben versuchte, war Rokitansky. Vom

[1]) Die gefäßschädigende Wirkung der Präparate des Secale cornutum einer Untersuchung zu unterziehen, bleibt einer weiteren Arbeit vorbehalten.

Standpunkte der Humoralpathologie und der Krasenlehre aus erblickte er (1844) in den Verdickungen der Aortenintima eine „exzedierende Anbildung und Auflagerung von innerer Gefäßhaut aus der Blutmasse". Das durch Dyskrasie veränderte Blut scheide auf die Intima ein erstarrendes Blastem ab, das dann die verschiedensten Metamorphosen eingehe, so auch Atherombildung und Verkalkung. Der Prozeß sei nicht entzündlich, wenn auch die Media und die Adventitia gelegentlich sekundäre Zeichen der Entzündung erkennen lasse und ein Exsudat bilden könne, das von der Adventitia aus gegen die Intima zu gelange. Insbesondere könne sich das neu aufgelagerte Gewebe, weil gefäßlos, nie primär entzünden. Diese Rokitanskysche Lehre fand nicht ungeteilte Aufnahme. Während Donders und Jansen für dieselbe eintraten, wurde sie von Engel, Crisp, Naumann, Dittrich und Risse bekämpft. Risse konnte (1853) einen gewichtigen Einwand gegen die Rokitanskysche Doktrin anführen durch den Nachweis, daß über die Verdickungen der Intima häufig völlig intaktes Intimaendothel hinwegziehe, während in den tieferen Schichten bereits regressive Veränderungen eingetreten seien. Virchow endlich widerlegte die Rokitanskysche Lehre völlig, indem er einmal die Exsudat- wie die Auflagerungstheorie als unrichtig nachwies und den entzündlichen Charakter des Prozesses betonte. Wer zuerst den Prozeß als einen entzündlichen erkannt hat, läßt sich nach Virchows Angaben kaum mehr feststellen. Diese Anschauung wurde bereits im Anfange des 19. Jahrhunderts mehr oder weniger prägnant von Haller, Kreysig, Scarpa sowie von Rayer und Bizot vertreten, während Lobstein die Affektionen histologisch sehr exakt beschreibt, ohne jedoch die entzündliche Ätiologie zu akzeptieren.

Virchow wies nun nach, daß die arteriosklerotischen Verdickungen auf einer Hyperplasie der Intima beruhen, im Gegensatze zu Förster, der nur eine Hypertrophie für vorliegend erachtete. Diese neugebildete hyperplastische Intimaschicht verfalle dann sekundär regressiven Veränderungen, und die häufigste Form sei die atheromatöse Metamorphose. Diese sei mit einer „aktiven formativen Reizung" verbunden und aus diesem Grunde benannte er den ganzen Prozeß mit seinen knotenförmigen und die innere wie äußere Oberfläche des Gefäßrohres entstellenden Veränderungen: Endarteriitis chronica deformans seu nodosa.

Diese Virchowsche Entzündungstheorie fand zunächst eine ziemlich allgemeine Annahme. Erst durch die Cohnheimschen Entdeckungen auf dem Gebiete der Entzündungslehre erwuchsen der Virchowschen Lehre Gegner. Den Ausgangspunkt dieser Gegnerschaft bildeten zunächst die zahlreichen jungen Zellen, die in den Anfangsstadien der Verdickungen der Intima gefunden wurden. Während Ranvier und Cornil entsprechend der Virchowschen parenchymatösen Entzündung der Intima in diesen Rundzellen Abkömmlinge der fixen Bindegewebszellen sahen, erblickte eine große Zahl von Untersuchern in denselben Leukocyten, die aus dem Strome des das Gefäß durchfließenden Blutes direkt stammten, so besonders: Traube, Koster, Rokitansky, Schnopfhagen, Stroganow, Götte, Koester, Talma.

Dieser Anschauung gegenüber wurde von Virchow, Friedländer, Bubnoff und Koester betont, daß die Leukocyten aus den Vasa vasorum in die Wand der Gefäße einwandern könnten, gestützt auf Untersuchungen von Durante, Bubnoff und Koester. Außerdem gelang es Koester, auch den Weg nachzuweisen, den die auswandernden Leukocyten nahmen, durch Auffindung eines lymphatischen Kanalsystems in der Media, das von Trompetter auch für die hyperplastisch verdickte Intima nachgewiesen wurde. Koester stellt, wie vorher bereits Cohnheim, den Satz auf, daß nur die Gefäße eine Entzündung aufweisen können, die Vasa nutritia besitzen. Da nach seinen Untersuchungen mit den Intimaverdickungen stets vergesellschaftet seien bindegewebige Veränderungen, die von der Adventitia in die Media reichen, und die bereits bei Eintritt der Intimawucherung vorhanden seien, so stellt er die Behauptung auf, daß jeder Intimawucherung primär eine Peri- und Mesarteriiitis vorausgehe, und daß die Endarteriiitis erst sekundär sei. Ein noch größeres Gewicht legt Martin auf die Veränderungen der Vasa nutritia, in denen er überhaupt den primären Sitz der Erkrankung sieht, deren weit verbreitetes Vorkommen auch von Gull und Sutton als Arterio-capillary-fibrosis betont wird.

Mit einer neuen, und zwar der dritten, Theorie über die Anatomie und Pathologie der Gefäße trat in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts Thoma auf. Er stellte fest, daß dem Fötus und Neonaten eine Bindegewebslage der Intima aortae fehle, und daß diese erst nach der Geburt auftrete. Er schloß hieraus, daß der Grund hierfür in dem Ausfall des Plazentarkreislaufes liege. Durch diesen Ausfall werde das Gefäßrohr für den Blutstrom zu weit, und die Folge sei eine Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit. Das Gefäß suche nun durch Kontraktion, und weil diese nicht ausreiche, durch Bindegewebswucherung den Querschnitt zu verringern. Es sei also die Bindegewebswucherung als eine kompensatorische aufzufassen. Das betreffende Stück des Gefässes, in dem die Veränderungen eintreten, bezeichnet Thoma als „Nabelblutbahn“. Das gleiche Mißverhältnis zwischen Gefäßquerschnitt und Stromgeschwindigkeit wies Thoma auch an Arterien in Amputationsstümpfen nach. Den nämlichen Kausalnexus fand er nun auch in arteriosklerotischen Gefäßen. Infolge pathologischer Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der Gefäßwand gibt diese dem Blutdrucke nach und dehnt sich. Hierdurch entsteht eine Erweiterung des Rohrs, als deren Kompensation eine Bindegewebswucherung auftritt. So kommt bei partieller Wanddehnung die nodöse, bei allgemeiner die diffuse Form zustande. Außerdem unterscheidet Thoma noch eine diffuse sekundäre Arteriosklerose. Bei diesen Gefäßveränderungen tritt keine Erweiterung des Gefäßrohrs ein. Die Erklärung dafür sieht Thoma darin, daß hier die Veränderungen in den kleinsten Gefäßen beginnen, einen großen Stromwiderstand bedingen, dadurch das Aortensystem für den Blutstrom relativ zu weit machen und so zu kompensatorischer Bindegewebswucherung anregen. In den tieferen Schichten der Media schreitet nun die Dehnung der Wand noch weiter fort, und dadurch entsteht eine stärkere Spannung und Dehnung im hyperplastischen Bindegewebe, und zwar je stärker, je ungleich-

mäßiger bezüglich der Richtung, Spannung und Dehnung wirken, also vorzüglich an den Verzweigungs- und Abgangsstellen der Gefäße. Die Folgen dieser Dehnung sind stets früh eintretende Degeneration und Nekrose. Von den Schülern Thomas sind diese Theorien weiter ausgearbeitet worden, so von Sack und Mehnert für das Venensystem, von Westphalen, Sack und Mehnert für das erste Auftreten von Bindegewebe in der Intima im System der Karotis, Subclavia, Anonyma, Uterina und Ovarica, und von Bregmann und Mehnert sind Untersuchungen über die Häufigkeit des Prozesses in den einzelnen Gefäßgebieten angestellt worden.

Diese Thomasche Theorie, die zweifellos auf den ersten Blick sehr plausibel erscheint, hat namentlich unter den Klinikern einen großen Anklang gefunden. — So vortrefflich der Thomasche Gedanke auch ist, die sklerotischen Erkrankungen des Gefäßsystems, das im wesentlichen nur einen mechanisch-hydrostatischen Apparat darstellt, der als solcher naturgemäß mechanischen Einflüssen von vornherein fast ausschließlich unterworfen sein muß, eben auf Grund mechanisch-physikalischer Anschauungen erklären zu wollen, so sind es doch gewichtige Einwände, die es hindern, daß diese Thomasche histomechanische Theorie allgemein akzeptiert werden konnte.

Die ersten Angriffe erfolgten von Beneke und Pekelharing. Beide Autoren fanden unabhängig voneinander, daß bei einer Gefäßunterbindung an zwei einander direkt benachbarten Stellen nur dann bindegewebige Wucherungen der Intima in der zwischen den Ligaturen liegenden Arterienstrecke auftraten, wenn die Gefäßstrecke blutleer war, nicht aber, wenn sie unter dem Druck des betreffenden Gefäßes stand. Aus dieser Beobachtung folgerten sie, daß es für das Auftreten einer Bindegewebswucherung nicht so sehr auf die Veränderungen in der Stromgeschwindigkeit, sondern vielmehr auf die verminderten Druck- und Spannungsverhältnisse und die Entlastung des aufgehobenen Widerstandes ankomme. Diese Anschauung versuchte Thoma insofern leicht abzuweisen, als er selbst für das Zustandekommen der Intimawucherungen eine längere Zeitdauer, als sie bei den Experimenten von Beneke und Pekelharing angewandt wurde, annimmt. Einen andern Einwand von Reich, der eine Lumenverengerung an Hirnarterien beobachtet zu haben glaubte, bei der keine Intimaveränderungen vorhanden waren, weist Thoma damit ab, daß er die Frage, ob die betreffenden Lumenverengerungen überhaupt vorhanden waren, als fraglich dahinstellt.

Gewichtiger sind die Einwände, die Fuchs gegen die Thomasche Theorie erhebt. Zunächst macht Fuchs darauf aufmerksam, daß es überhaupt kaum denkbar sei, daß nur gerade in den Stromgebieten der Nabelblutbahn Verminderungen in der Stromgeschwindigkeit auftreten sollen. Wenn nach Aufhören des Plazentarkreislaufes tatsächlich in der Nabelblutbahn ein relatives Mißverhältnis zwischen Gefäßweite und Blutmenge und somit eine Verlangsamung in der Stromgeschwindigkeit vorhanden wäre, so müßte sich diese naturgemäß auf die Gefäßabschnitte, die außerhalb der Nabelblutbahn liegen, übertragen. Überhaupt, meint Fuchs, lassen sich in einem kom-

plizierten Röhrensystem nur schwer Angaben über die Stromgeschwindigkeit in einem einzigen Zweige desselben machen.

Sieht man aber für einen Augenblick von diesen Einwänden ab, so bietet sich sogleich eine neue Schwierigkeit. Das von Thoma angenommene Mißverhältnis zwischen der Weite der Aorta und dem Blutstrom müßte nämlich noch 20 bis 24 Jahre nach seinem Entstehen wirksam sein. Denn noch im 20. bis 24. Lebensjahre findet eine Zunahme des Bindegewebes in der Aorta statt. Demgegenüber macht Fuchs darauf aufmerksam, daß gerade Schwankungen in der Blutmenge in einer ganz erstaunlich kurzen Zeit ausgeglichen werden. Fernerhin stellt er es unter Bezugnahme auf eigene Versuche als zweifelhaft hin, ob das von Thoma angenommene Mißverhältnis durch das Aufhören des Plazentarkreislaufes überhaupt eintritt.

Schließlich — und damit kommt er schon auf seine eigene Hypothese — analysiert er die topographische Verbreitung des Bindegewebes. Die Bindegewebsentwicklung in der Arterienintima ist keineswegs auf die Nabelblutbahn beschränkt, sondern findet sich ebenfalls — wie es auch schon von Thoma und dessen Schülern beobachtet wurde — in Arterien, die außerhalb der Nabelblutbahn liegen, und zwar beginnt sie auch hier schon in einem jugendlichen Alter.

Die Hypothesen, die Thoma zur Erklärung dieser Tatsache anwandte, weist Fuchs zurück und stellt seinerseits eine Hypothese auf, die diese Verhältnisse auf Grund einer nicht rein mechanisch-hydrostatischen (wie die Thomasche) sondern vielmehr einer mechanisch-physiologischen Anschauung zu erklären sucht.

Er führt dabei den Nachweis, daß die Stärke der pulsatorischen Dehnung in einer Relation zur Ausbildung der Muskulatur steht, während andererseits die elastischen und bindegewebigen Anteile des Gefäßes in ihrer Entwicklung und Ausbildung in einer bestimmten Beziehung zur Längsspannung des Gefäßes, also zu einem konstanten Zug oder Druck, stehen. Es soll nun hierbei nach Fuchs die diffuse Form der Arteriosklerose an den schwächer längsgespannten, die nodöse Form an den stärker längsgespannten Teilen des Gefäßes sich entwickeln. Die rein ätiologische Frage läßt er dabei unberücksichtigt. Über das eigentliche Zustandekommen der Erkrankung, d. h. warum sich in einer Reihe von Fällen eine Arteriosklerose entwickelt, in einer anderen Reihe von Fällen indessen nicht, kann er ebensowenig — wie auch Thoma im Grunde nicht — auf Grund seiner Hypothese etwas aussagen und betont sogar besonders, daß es bei seiner Hypothese gleichgültig sei, ob man sich in bezug auf die Ätiologie den Anschauungen Virchows, Langhans', Kösters oder anderer anschlösse.

Marchand, der im ganzen der Thomaschen Theorie nicht ganz ablehnend gegenübersteht, macht zunächst einige Einwände.

Er gibt zu, daß die Annahme einer kompensatorischen Verdickung der Arterienwand in vielen Fällen wohl berechtigt sei. Doch sei bei der eigentlichen Arteriosklerose, bei der der degenerative Charakter zu sehr im Vordergrund des Erkrankungsbildes stehe, die Korrektur der Ungleichheiten des Gefäß-

lumens durch Verdickungen der Wand nur sehr geringfügig, während andererseits die gerade durch diese Korrektur herbeigeführten mechanischen und funktionellen Störungen so bedeutend seien, daß die „Kompensation“ in der Tat illusorisch sei. „Nicht selten treten übrigens isolierte Verdickungen der Intima so scharf begrenzt und prominent auf einer im übrigen ganz glatten Intima und einer kaum veränderten Media hervor, daß von einer kompensatorischen Verdickung wohl nicht die Rede sein kann.“

Später hat dann Marchand seinen Standpunkt bezüglich der Arteriosklerosefrage genauer präzisiert. Hierbei nimmt er hauptsächlich Thoma und Fuchs gegenüber eine ziemlich vermittelnde Stellung ein.

Er steht ganz auf dem Standpunkt, daß die Klärung der Arteriosklerosefrage nur auf Grund mechanisch-physikalischer Anschauungen erfolgen kann. Mit Thoma nimmt er an, daß die erste Schädigung der Gefäßwand in den elastisch-muskulösen Teilen derselben, aber nicht nur in der Media, sondern auch vor allem in der elastisch-muskulösen Schicht der Intima, in der auch Jores die ersten Veränderungen beobachtet hat, sich etabliert. Natürlich muß aber auch bei den intimen Beziehungen zwischen Intima und Media bei Schädigung der letzteren ein Einfluß auf die Beschaffenheit der Intima entstehen. Mit Hülfe der Fuchsschen Längsspannungstheorie sucht er die sonst unverständliche Anordnung der oberflächlichen Fettfleckchen und Längsstreifen an dem hinteren Umfange der Aorta zwischen den Intercostalarterien zu erklären.

Neben der Längsspannung macht er außerdem auch noch auf die Bedeutung der Querspannung der Gefäße bei allgemein erhöhtem Druck aufmerksam.

Nach seiner Auffassung vermag das mechanische Moment nur die Lokalisation der Arteriosklerose zu erklären, während die degenerativen Prozesse auf allgemeine Schädigungen zurückzuführen sind.

Diese letzteren allgemeinen ätiologischen Momente sind natürlich sehr mannigfache: allgemeine Abnutzung, Drucksteigerung durch Klappenfehler und durch Plethora vera, durch angioneurotische Einflüsse bedingt; ferner Intoxikationen und überstandene Infektionskrankheiten usw.

Schließlich seien noch die Arbeiten von Jores erwähnt, der auf Grund sehr eingehender allgemein histologischer und entwicklungsgeschichtlicher Studien dem Wesen der Arteriosklerose näher zu kommen suchte.

Da die Joresschen Arbeiten in intimem Zusammenhange mit Gedanken von Heubner und Friedemann über die Arteriosklerose stehen, so sollen erst in aller Kürze die Arbeiten dieser Autoren Erwähnung finden.

Die Unterscheidung Heubners einer echt hypertrophischen Intimaverdickung, die nachher regressiven Veränderungen anheimfällt, wie sie der Arteriosklerose der alten Leute zukommt, von einer speziell luetischen, bei der es sich um ein „ungeordnetes Chaos angehäufter Zellen“ handelt, eine Veränderung, die jeder Zweckmäßigkeit bezüglich der Leistungsfähigkeit der

Arterie entbehrt, und bei der erst im späteren Laufe sich eine planmäßige Ordnung vollzieht, wurde von Friedemann, Köster und v. Baumgarten angegriffen.

Friedemann wies nach, daß die von Heubner lediglich für die luetischen Prozesse beanspruchten Gefäßveränderungen keineswegs dieser Erkrankung allein zukommen, sondern sich bei allen Gefäßerkrankungen in chronisch entzündlichen Gebieten und bei Endarteriitis nach Ligatur vorfinden, kurz gesagt also, bei all den Erkrankungen, die auch unter dem Namen der Endarteriitis obliterans zusammengefaßt werden.

Friedemann glaubte dann selbst eine Unterscheidung histologischer Natur der Intimaverdickung bei interstitieller Nephritis gegenüber der Intimaverdickung der Arteriosklerose aufstellen zu können, deren wesentliches Charakteristikum die Hypertrophie der Intima sein sollte. Diese Hypertrophie bringt er vermöge der Drucksteigerung in der Blutbahn in wesentlichen Zusammenhang mit der Nephritis interstistialis.

Jores stellt dagegen die Theorie auf, daß die Intimaverdickung an den kleineren Arterien (denn um eine solche handelt es sich bei der Endarteriitis obliterans lediglich) kein morphologisch-histologisch einheitlicher Prozeß ist.

Er unterscheidet zwei Formen:

1. Die hyperplastische Intimaverdickung, deren Charakteristikum in der Bildung einer aus elastischen Lamellen bestehenden Grundsubstanz beruht, die sich von der Membrana elastica interna durch Abspaltung bildet.

2. Die regenerative Bindegewebswucherung der Intima, bei der die Membrana elastica interna intakt bleibt, und die in der Bildung einer bindegewebigen Grundsubstanz besteht. Die in dieser Grundsubstanz auftretenden elastischen Fasern haben „eine der regenerativen Neubildung elastischen Gewebes gleiche Genese". Mit dieser Form der Intimaverdickung sollen Proliferationen auch in den anderen Gefäßhäuten auftreten.

Bezüglich der Arteriosklerose zeigt die Intima des sklerotisch erkrankten Gefäßes beide Typen der Intimaverdickung. Regelmäßig und hochgradig ist die hyperplastische Form entwickelt, welche auch den vorwiegenden Sitz der fettigen Degeneration bildet, so, daß die hyperplastische Form von Jores als ein integrierender Bestandteil der Arteriosklerose angesehen wird.

Als häufiges Vorkommen bei dieser Form beschreibt Jores eine Hypertrophie der longitudinalen Muskulatur der Gefäße. Bezüglich der Aorta erfahren die Verhältnisse nach Jores folgende Veränderungen:

Die Aorta besitzt schon embryonal eine elastisch-muskuläre innere Längsschicht, von dieser entwickelt sich nach innen zu in den ersten Lebensjahren eine Schicht, die nach dem Typus der hyperplastischen Intimaverdickung gebaut ist und deren physiologisches Analogon darstellt.

Dieser Zustand kann bestehen bleiben. Nach dem 30. Lebensjahre tritt dann eine dritte Lage einfacher Bindegewebswucherung dazu.

Bei der Arteriosklerose ist auch an den glatten Stellen der Aorteninnenfläche die hyperplastische Intimaverdickung regelmäßig und hochgradig entwickelt.

Die zirkumskripten Verdickungen beruhen auf einer Wucherung rein bindegewebigen Charakters, welche ausnahmslos in ihren tieferen Schichten Degenerationsherde aufweisen. Auch sonst sind in dem glatten Teile der sklerotischen Aorta Degenerationsherde vorhanden. Diese liegen vorzugsweise und primär in der elastisch-muskulären Schicht und der hyperplastischen Intimaverdickung und gehen erst allmählich in die bindegewebige Lage der Intima über.

Das Charakteristische der Jores schen Anschauung beruht also, wie ersichtlich, darin, daß er den Begriff der Arteriosklerose lediglich auf eine primäre Intimaerkrankung beschränkt, im Gegensatze zu Marchand, der auch, als zu diesem Begriffe gehörig, eine primäre Mediaerkrankung zulassen will.

Mit dem Vorhergehenden ist ein ungefährer Überblick über die Wandlungen der Anschauungen über die Arteriosklerose gegeben. Denn seit den Arbeiten Thomas und seiner Schule und von Jores sowie der sich daraus entwickelnden Diskussion sind bedeutendere Arbeiten auf diesem Gebiete meines Wissens nicht mehr erschienen.

Inwieweit diese Frage unter einem neuen Gesichtspunkte weitere Ausblicke eröffnet, wird eins der nächsten Kapitel zeigen.

III. Der heutige Stand der Lehre von den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Arteriosklerose.

Die genauere anatomische Kenntnis von den Veränderungen und Erkrankungen der Arterien, die als: Endarteriitis chronica deformans seu nodosa, Arterieninduration, Angiosklerose, Atherom, atheromatöse Entartung, Atherose oder jetzt wohl allgemein nach dem Vorgange von Lobstein Arteriosklerose genannt wird, sind noch verhältnismäßig jungen Datums. Neuerdings hat Marchand dafür den Namen Atherosklerose oder Sklero-Atherose vorgeschlagen, doch hat diese Bezeichnung bisher noch keinen Eingang in die Literatur befunden. Erst in der Mitte des vergangenen Jahrhunderts sind, wie ich erwähnte, durch Virchow, Rokitansky und

Bizot die Bedingungen und Veränderungen erforscht worden, die zur Arteriosklerose führen.

Der kausale Zusammenhang zwischen den einzelnen Stadien und Formen der Erkrankung ist zu verschiedenen Zeiten verschiedenartig bewertet worden, anders vom pathologisch-anatomischen, anders vom klinischen Standpunkte aus.

Für die Beurteilung der folgenden Untersuchungen und die Bewertung ihrer Befunde muß indessen kurz auf den jetzigen Stand dieser Lehre eingegangen werden. Auch heute noch werden die zur Arteriosklerose zu zählenden und die von ihr zu trennenden Prozesse verschieden beurteilt. Während auf der einen Seite die Arteriosklerose im wesentlichen als ein regressiver Prozeß mit den verschiedenen Stadien der Degeneration aufgefaßt wird, ist man auf der andern Seite geneigt, den Krankheitsprozeß als einen produktiven, bis zu einem gewissen Grade reparatorischen anzusprechen. Auf dem XXI. Kongresse für innere Medizin in Leipzig 1904 unternahm Marchand den verdienstvollen Versuch, diese divergierenden Anschauungen dadurch zu vereinigen, daß er die Begriffsbestimmung des arteriosklerotischen Prozesses folgendermaßen verallgemeinerte: „Wir werden also zur Arteriosklerose im weiteren Sinne alle diejenigen Veränderungen der Arterien zu rechnen haben, die zu einer Verdickung der Wand, besonders der Intima, führen, in deren Entwicklung degenerative Veränderungen (fettige Entartung mit ihren Folgen), Sklerosierung (mit Einschluß der Verkalkung der Media), aber auch entzündliche und produktive Prozesse auftreten."

Wir finden demnach in den drei Häuten der Gefäße folgende Veränderungen:

I. In der Intima.

a) die fettige Degeneration.

Wenn wir heute noch von „fettiger Degeneration" sprechen, so bedarf dies einiger erläuternder Notizen. Die alte Virchowsche Lehre von der fettigen Degeneration wird neuerdings stark angegriffen und in Zweifel gestellt. Virchow erblickte in dem bei der fettigen Degeneration auftretenden Fette

1. ein an Ort und Stelle auftretendes Zerfallsprodukt des Zelleiweißes,

2. den Beweis für das Zugrundegehen bezüglich bereits Abgestorbensein der Zelle.

Beide Anschauungen werden heute in Frage gestellt bezüglich gar als unrichtig widerlegt.

Voit stellte seinerzeit in seinen grundlegenden Arbeiten die These auf, daß Fett aus Eiweiß entstehen könne. Diese Anschauung wurde zu stützen gesucht durch die experimentellen Arbeiten von Hauser, Kotsowski, Wentscher und Lindemann. Indessen gelang es Pflüger und seiner Schule, festzustellen, daß ein chemischer Umsatz von Eiweiß in Fett, so wie er im Körper vor sich gehen könne, d. h. also unter Ausschluß von Bakterien, noch keineswegs bewiesen sei.

Gegenüber dieser Ansicht gewann eine andere Annahme an Boden, nämlich dahingehend, daß das Fett nicht aus Zerfall von Eiweiß an Ort und Stelle entstehe, sondern nur durch einen Transport in die „verfetteten" Zellen gelange.

Am bekanntesten sind die exakten Versuche Rosenfelds geworden. Er wies bei mit Phloridzin vergifteten Hunden durch die N-Ausscheidung nach, daß das Fett sich nicht aus dem Eiweiß der Körpergewebe gebildet haben, folglich nur aus den Fettlagerstellen stammen könne. Brachte er nun Hammeltalg zum Ansatz bei Hunden, die sich längere Zeit im Hungerzustande befanden, so konnte er diesen Hammeltalg in der Leber nachweisen. Diese Experimente lieferten also den direkten Beweis dafür, daß das Fett nur aus den Fettdepots und somit indirekt aus der Nahrung stammen konnte. Diese Versuche Rosenfelds wurden durch zahlreiche Untersucher bestätigt, so von Athanasiu, Fibiger, Kraus, Leick und Winkler, Rosenthal u. a.

Es ergibt sich demnach, daß für die Fettablagerung notwendig ist: Zirkulation und Stoffwechseltätigkeit, d. h. Leben der Zelle im Gegensatze zu der früher herrschenden Virchowschen Anschauung, die darin das Zugrundegehen bzw. den Tod der Zelle erblicken wollte. Aus den Versuchen anderer zahlreicher Autoren läßt sich dann weiterhin der Schluß ziehen, daß das Blut das gelöste Fett den Zellen zuführt. Ist das Blut nun mit Fett übermäßig beladen, so daß der Zelle mehr Fett zugeführt wird, als sie verarbeiten kann, so gelangt dieses Fett zur

Ablagerung in der Zelle. Hieraus resultiert ohne weiteres, daß die Frage der Tätigkeit der Zelle selbst eine große Rolle spielt. Da es nach Herxheimer und Ricker anzunehmen ist, daß das Fett nicht einfach in die Zellen diffundiert, sondern gespalten der Zelle zugeführt und in dieser wieder synthetisch aufgebaut wird, so setzt dies eine Stoffwechseltätigkeit, also Leben der Zelle, voraus. Die Frage nun, warum gewisse Zellen das Fett reichlich, andere nicht aufspeichern, ist noch nicht als gelöst zu betrachten. In zahlreichen Zellen und Geweben finden wir physiologisch Fett aufgespeichert. Wenn dies nun auch pathologisch in Zellen angetroffen wird, in denen physiologisch solches fehlt, so finden wir darin nur die Bestätigung des Erfahrungssatzes, daß das Fett häufig in solchen Zellen aufgespeichert wird, die mehr oder weniger schwer geschädigt sind und eventuell bald dem Tode geweiht sind.

Über das Warum dieser Fettaufspeicherung besitzen wir bisher nur Hypothesen. Wir müssen in dieser Tatsache eine Herabsetzung der vitalen Energie und damit verknüpften Stoffwechselveränderung erblicken, bei der Oxydationsvorgänge, andere chemische Prozesse bisher unbekannter Art und eventuell auch physikalische Bedingungen eine große Rolle spielen. So hat die Fettaufspeicherung direkt nichts mit der Degeneration der Zelle zu tun, ist aber wohl ein Zeichen für jene.

Rekapitulieren wir nach diesem Exkurs in die physiologische Chemie, so müssen wir die Tatsache feststellen: die Virchowsche Lehre, daß sich das Fett an Ort und Stelle aus dem Eiweiß der zugrunde gehenden Zelle bilde, und daß die Anwesenheit des Fettes gleichbedeutend sei mit dem Zugrundegehen bzw. Abgestorbensein der Zelle, ist heute nicht mehr haltbar. Das Fett gelangt vielmehr durch Transport aus der Nahrung in die Zelle, und die Aufnahme in die Zelle bedeutet Leben und nicht Tod.

Da aber erfahrungsgemäß gerade in den dem Untergange geweihten Zellen das Fett nicht mehr verarbeitet werden kann und darum aufgespeichert wird, so bildet seine Anwesenheit indirekt ein Kriterium für die Vitalität der Zelle. Daher ist praktisch unter Berücksichtigung der neueren Forschung der Begriff „fettige Degeneration“, cum grano salis aufgefaßt, sehr wohl noch zu verwerten und bis zur völligen Klärung und allgemeinen

Akzeptierung einer einheitlichen Nomenklatur wohl anwendbar. Ich habe aus diesem Grunde den alten Begriff in meinen Ausführungen beibehalten.

Die fettige Degeneration ist makroskopisch erkennbar an jenen längsgestellten, besonders an der Rückwand der Aorta zwischen den Interkostalarterien auftretenden gelben und gelblichweißen, oft zitronengelben Flecken und Streifen, die zuweilen ein zierliches Gitterwerk darstellen. Sie finden sich am häufigsten an den Stellen, die am meisten mechanischen Insulten ausgesetzt sind.

Mikroskopisch erscheinen die verfetteten Stellen bei durchfallendem Licht und schwacher Vergrößerung als dunkle Flecken, die sich bei starker Vergrößerung in kleinere und größere, dunkel begrenzte und lebhaft glänzende Tröpfchen auflösen, die sich weder durch Zusatz von Essigsäure noch von verdünnten Alkalien verändern. Besonders an den mit Kalilauge behandelten Präparaten sieht man die Fettkörnchen in reichlicher Menge regellos durch das ganze Intimagewebe zerstreut. An den Rändern aber oder an weniger stark veränderten Stellen überhaupt sind die Fettkörnchen, welche hier auch eine viel gleichmäßigere Größe besitzen, in dreieckigen oder sternförmigen Figuren angeordnet, welche den nur etwas vergrößerten oder plumper gewordenen sternförmigen Zellen der Intima entsprechen.

b) Die fettige Usur.

Werden diese verfetteten Zellen von dem Blutstrome auf größere Strecken mehr oder weniger fortgeschwemmt, so entsteht das Bild der fettigen Usur. Sie zeigt makroskopisch einen stellenweise glänzenden, stellenweise matten minimalen Substanzverlust auf der Mitte solcher gelblichweißen Flecken und Streifen, je nach dem Grade der mechanischen Auswaschung der verfetteten Intimazellen durch das Blut. Mikroskopisch findet sich das gleiche Bild wie bei der fettigen Degeneration.

c) Hyperplasie der Intima.

Weiterhin finden wir eine wirkliche Wucherung des Intimagewebes unter hyperplastischer Vermehrung seiner Elemente. Diese Wucherung kann als eine diffuse flächenweise oder aber als

eine knotige lokalisiert auftreten, derart, daß sie bis auf das Vielfache der ursprünglichen Stärke anwachsen kann. Die Wucherungsbezirke heben sich bei der knotigen Form dann als erhabene, gelblichweiße Plaques von der Innenfläche ab. Mikroskopisch spielt sich dieser Vorgang der Wucherung hauptsächlich in der tieferen, elastisch-muskulösen Schicht der Intima ab, durch Auseinanderweichen der elastischen Fasern infolge Hyperplasie der Zwischensubstanz (hyperplastische Intimaverdickung). Diese muskulöselastische Schicht der Intima der Aorta ist entwicklungsgeschichtlich der Elastica interna der kleineren Gefäße gleichzusetzen, und so verläuft auch in diesen der Prozeß durch Abspalten mehr oder weniger kräftiger elastischer Lamellen. In geringerem Grade als die muskulös-elastische Schicht beteiligt sich auch die oberflächliche feinfaserige Schicht der Intima an der Verdickung.

d) Fettige, sklerotische, hyaline Degeneration der hyperplastischen Intima.

Sehr bald erleiden die hyperplastischen Verdickungen gewisse regressive Veränderungen. Die glänzende Oberfläche wird durch fettige Degeneration des Endothels matt und trüb, die tieferen Schichten degenerieren ebenfalls fettig und markieren sich durch fleckige, gelblichtrübe Färbung. Dabei findet man mikroskopisch neben den verfetteten Zellen noch eine mehr oder weniger starke kleinzellige Infiltration des fibrillären Grundgewebes, bis diese beim weiteren Fortschreiten des Prozesses immer mehr in den Hintergrund tritt, das fibrilläre Grundgewebe immer zell- und kernärmer wird, hie und da schleimige Quellung zeigt und schließlich eine mehr oder weniger homogene, gleichmäßige, undeutlich streifige Masse darstellt: das sklerotische, hyalin entartete Bindegewebe.

e) Atheromatöse, ulzeröse und kalzifizierende Degeneration der hyperplastischen Intima.

In diesem so entarteten, verdickten Bindegewebe können dann noch weitere regressive Prozesse vor sich gehen. Die fettige Degeneration ergreift auch die tieferen Teile des hyperplastischen Intimagewebes und führt unter Bildung von fettigem Detritus, von Atherombrei (= Kalkseifen) zum Zerfall. Arrodiert dieser

Zerfallsherd nach dem Lumen zu das Endothel, so entsteht nach Auswaschung des Detritus durch das Blut ein unregelmäßig zackiges atheromatöses Geschwür mit meist wallartig überragenden, unterminierten Rändern und mit einem von Detritus belegten Grunde. Besonders im Grunde und an den Rändern solcher Ulzerationen, also meist nahe der Grenze der Media, tritt nun sehr häufig abermals eine regressive Metamorphose ein: die Petrifikation oder Kalzifikation. Diese Ablagerung von kohlen- und phosphorsauren Salzen, die den befallenen Gewebsteilen ein scharfkantiges, zackiges Aussehen verleiht, kann bald in *amorph körniger, krümeliger* Form erfolgen, bald werden ganze Kalkplatten gebildet, und bald, wenn auch seltener, tritt eine *diffuse Verkalkung* der gesamten hyperplastischen Intima ein. Gewöhnlich pflegt der Prozeß der Petrifikation da zu beginnen, wo infolge von Ernährungsstörungen in dem hyperplastischen Intimagewebe fettige Degeneration, schleimige Quellung, hyaline Sklerose oder atheromatöser Zerfall stattgefunden hat.

2. *In der Media.*

Auch die Media wird von dem atheromatösen Prozesse in verschieden schwerer Weise betroffen; doch müssen die Veränderungen der Media gegenüber denen der Intima als *sekundäre* angesprochen werden und sind im wesentlichen nur regressiver Natur. Als geringsten Grad der Affektion zeigen die Muskelzellen der Media mikroskopisch leichte bis stärkere *diffuse Färbbarkeit*, *fettige Degeneration* und *hyaline Quellung*. Die Quantität und Qualität der Muskelfibrillen erleidet durch Kompression infolge Verdickung der Intima eine verschieden stark ausgeprägte *Atrophie*. Auf Kosten der reduzierten Muskelzellen tritt eine *Wucherung von Bindegewebe* auf, das die Muskelzellenverbände stellenweise unterbricht und häufig von jungen *Gefäßsprossen* und *Rundzellenanhäufungen* durchzogen ist. Die Muskulatur kann so auf ein Minimum reduziert, ja völlig geschwunden sein. Auch die Schicht der *elastischen Elemente* wird von dem Prozesse getroffen. Es findet sich körniger Zerfall und Querzerfall der elastischen Fasern und Platten, so daß Lücken und Risse zwischen ihnen entstehen und Bindegewebe diese Lücken durchsetzt, bis auch die elastischen

Elemente völlig verschwunden sind. Diese regressiven Veränderungen können nun weiter verstärkt werden durch die Verkalkung der Media. Während bei der Aorta die Verkalkung vorzugsweise die elastisch-muskulöse Schicht der Intima betrifft, spielt in den kleineren arteriellen Gefäßen die Verkalkung der Media eine ungleich größere Rolle als die der Intima. Und zwar ist diese Form der Erkrankung der Media derart charakterisiert und in die Augen springend, daß sie von vielen Autoren von der Arteriosklerose abgesondert und als eine besondere, spezifische Erkrankung zunächst aufgefaßt wurde. Indessen ist man heute mit Marchand mehr geneigt, diese gewisse Differenz auf den unterschiedlichen Bau der kleineren Gefäße im Verhältnis zur Aorta zu beziehen und sie bei der gleichartigen Ätiologie trotz anatomischer Verschiedenheiten als einen gleichartigen Prozeß aufzufassen. Eine Annahme, die von den Klinikern allseitig gebilligt zu werden scheint. Sehr häufig kommen Verkalkung der Media und Verdikkung bzw. auch Verkalkung der Intima kombiniert vor, in seltenen Fällen auch eine echte Knochenbildung.

3. In der Adventitia.

Auch die Adventitia nimmt in vorgeschritteneren Fällen an dem atheromatösen Prozesse teil. Auch hier sind die als sekundär zu bezeichnenden Veränderungen hauptsächlich regressiver Natur und im wesentlichen von denen der Media nicht unterschiedlich.

Einer besonderen Erkrankungsform vorzüglich der Brustaorta muß indessen noch Erwähnung getan werden, die auf der Grenze der zur Arteriosklerose noch zu zählenden bzw. von ihr zu trennenden Prozesse steht. Sie ist als eine spezifisch syphilitische Affektion angesprochen worden.

Anfangs nur kleine, umschriebene, stark hervorragende Plaques auf der Intima zeigend, können diese zu großen, ringförmigen Verdickungen konfluieren. Sie zeigen auf der Innenfläche strahlig-runzelige Falten mit kleinen Grübchen von graugelblicher, trüber Farbe. Die Intima ist mehr oder weniger verdickt und geht ohne Grenze in die Media über, diese, die weitaus am stärksten betroffen ist, zeigt alle Stadien der Degeneration. Auch die Adventitia ist stark verdickt, zeigt intensive Granulationswucherung und regres-

sive Veränderung. Die ganze Aorta kann aneurysmatisch ausgebuchtet sein.

So charakteristisch der Prozeß in ausgesprochenen Fällen ist, und so sicher er häufig durch Syphilis bedingt sein kann, so steht ein Teil der Autoren nicht an, die Möglichkeit einer andern Ätiologie besonders bei den weniger ausgesprochenen Fällen zuzugeben. Aus diesem Grunde dürfte es angezeigt sein, auch diese Erkrankungsform nach Marchand als schwielige Form der Arteriosklerose zu bezeichnen und derselben zuzurechnen.

Literatur.

Bezüglich der Literatur zu Kapitel II und III verweise ich außer auf die gangbaren Hand- und Lehrbücher im besonderen auf die Literaturzusammenstellungen von:

Edgren, J. G., Die Akteriosklerose. Leipzig 1898.

Jores, L., Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.

Marchand, Über Arteriosklerose in: Verhandlgn. des Kongresses für Innere Medizin. XXI. Kongreß. Wiesbaden 1904.

Herxheimer, G., Über „Fettinfiltration" und „Degeneration" in: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, von Lubarsch-Ostertag. Wiesbaden 1904.

IV. Experimentell erzeugte Gefäßerkrankungen am Kaninchen.

Ausgehend von der Voraussetzung, daß man dem Wesen der Arteriosklerose um ein Erhebliches näherkommen könnte, wenn es gelänge, auf experimentellem Wege das Bild dieser Erkrankung bzw. einer analogen Gefäßerkrankung zu erzeugen, haben viele Forscher den Versuch gemacht, je nach ihrer Anschauung über die ätiologischen Faktoren, die dieser Krankheit zugrunde liegen, auf alle mögliche Weise arteriosklerotische Veränderungen zu erzeugen. Es soll aber von vornherein nicht verschwiegen werden, daß ein in jeder Beziehung congruentes Bild von Arteriosklerose — wie wir sie beim Menschen finden — bis heute noch nicht auf experimentellem Wege

beim Tier, spez. beim Kaninchen, erzeugt werden konnte[1]).

Die frühesten Versuche, eine Arteriosklerose experimentell zu erzeugen, rühren wohl von Giovanni aus dem Jahre 1873 her, der die Beobachtung machte, daß nach Durchschneidung der Sympathikusstränge beim Hunde nach Monaten disseminierte Herde an der Innenfläche der Aorta auftraten. Diese Experimente, die mit angeblichem Erfolge in modifizierter Form später von Lewaschew, A. Fränkel und Bervoets wiederholt wurden, und denen die Absicht zugrunde lag, durch Nervenverletzung, respektive Nervenreizung eine Gefäßerweiterung zu erzeugen, auf welcher auf Grund der Thomaschen Theorie der Arteriosklerose dann eine Intimaverdickung hätte resultieren müssen, sind hauptsächlich von Jores stark angegriffen worden. Dieser Autor konnte sich nämlich auf Grund eigener Experimente nicht davon überzeugen, daß nach Durchschneidung des Halssympathikus eine Intimaverdickung auftrat, und kommt zu der Anschauung, daß die von den oben genannten Autoren beschriebenen Intimaverdickungen auf einer fortgeleiteten Entzündung aus der Nachbarschaft der Gefäße beruhen.

Sumikawa und Fabris gelang es, durch Ätzung der Gefäßwand mit Silbernitrat und mit Terpentin zellreiche Intimawucherungen zu erzeugen.

Fabris gelang es auch, Gefäßnekrosen und Aneurysmen durch andere ätzende Chemikalien zu erzeugen. Wucherungen gleicher Art, wie die von Sumikawa beschriebenen, erhielt auch Jores durch eine Einengung des Aortenlumens vermittels einer Ligatur. Ebenso

[1]) Verfasser will gleich von vornherein an dieser Stelle bemerken, daß seine Anschauung über den Begriff „Arteriosklerose“ während der Abfassung der vorliegenden Schrift eine Wandlung durchgemacht hat.

Denn, während er in einem früheren Kapitel den Standpunkt Marchands teilte, daß die von Mönckeberg beschriebene Mediaerkrankung der Extremitätenarterien im wesentlichen sich unter den Begriff der Arteriosklerose subsummieren lasse, ist er auf Grund seiner eigenen Untersuchungen zu der Überzeugung gekommen, daß dies aus theoretischen Gründen nicht völlig zulässig ist.

Die Arteriosklerose ist nach der Überzeugung des Verfassers durch eine Intimawucherung und im wesentlichen nur durch eine solche charakterisiert. Es kann somit die Mönckebergsche Mediaerkrankung nicht zu der Arteriosklerose gerechnet werden. Dies von vornherein zu betonen, scheint dem Verfasser von Wichtigkeit, und zwar deshalb, weil die künstlich beim Kaninchen erzeugten Gefäßerkrankungen ebenso wie die von Mönckeberg beschriebene Mediaerkrankungen sind und somit vom Verfasser nicht als arteriosklerotische Erkrankungen im Sinne der menschlichen Arteriosklerose betrachtet werden.

erhielt Malkoff nach Quetschung der Karotis beim Hunde mit einer Pinzette Läsionen in den elastischen Elementen der Gefäßwand, denen später unregelmäßige Ausdehnungen der Arterien, Wucherungen der Intima und Media und schließlich mehr und minder vollständige Obliterationen des Gefäßlumens folgten. Gleiche Veränderungen werden auch durch andere mechanische Einwirkungen, wie starke Dehnungen der Gefäßwand, durch Injektionen in die Gefäße unter hohem Druck usw. hervorgebracht. Derartige Veränderungen, die auf diesem Wege in den Gefäßen erzeugt werden konnten, haben aber nur sehr geringe Beziehungen zur Arteriosklerose; dagegen stimmen sie mit den Veränderungen überein, wie sie nach Ligaturen und Verletzungen auftreten. Ebenso haben auch die Versuche, die bezweckten, durch chronische Vergiftung mit Alkohol (Gemischen von Äthyl-Amylalkohol) und mit Blei Gefäßerkrankungen arteriosklerotischer Natur zu erzeugen, zu keinem Resultat geführt.

Erstere sind von Finkelnburg ausgeführt und von Jores in dessen Buch über die Arteriosklerose veröffentlicht, letztere von Jores und Greven. Auch Luntz, der mit Blei, Phosphor und Quecksilber arbeitete, bestätigt die Angaben von Jores, daß bei Vergiftung mit diesen Mitteln die Gefäßwand in ihrer Elastizität im allgemeinen beeinträchtigt wird. Hingegen vermochte auch er sich nicht davon zu überzeugen, daß arteriosklerotische oder ähnliche Erkrankungen auftreten. Aber selbst die Angaben über die Elastizitätsverminderung bei Vergiftung mit den obigen Mitteln sind nicht ohne Angriffe geblieben. Es ist natürlich auch der Versuch gemacht worden, durch Injektionen von Bakterienkulturen, respektive isolierten Bakterientoxinen eine arteriosklerotische Erkrankung hervorzurufen. Erwähnt seien zunächst die Versuche, eine Endokarditis an dem Klappenapparat des Herzens hervorzubringen. Es erwies sich bald hierbei, daß die alleinige Injektion von Bakterienkulturen nicht genügte, sondern daß durch eine Verletzung der Gefäßwand erst ein locus minoris resistentiae für die Einwirkung der Reaktion geschaffen sein mußte (Orth-Wyssokowitsch). Von französischer Seite, z. B. von Bouchard und Charrin, sind dann Versuche an den Gefäßen teils mit, teils ohne vorangehende Verletzung der Gefäßwand gemacht worden. Diese Versuche fielen teils positiv, teils negativ aus. Es ist klar, daß sich ebenso wie in allen anderen Organen auch in den Gefäßen bei allgemeiner Septicämie Herde bilden können, die zu einer Erkrankung der Gefäßwand führen. Diese Versuche sind hauptsächlich von Gilbert und Lion ausgeführt worden. Hierher gehört auch der von Gambaroff beschriebene Fall eines Rupturaneurysmas auf Grund einer Mesaortitis bei einer Streptokokkenseptic ämie. Bezüglich der Frage, ob auch durch Bakterienendotoxine respektive Bakterienstoffwechselprodukte eine Gefäßerkrankung hervorgerufen werden kann, sei zunächst die Arbeit von Asch über den Einfluß bakterieller Stoffwechselprodukte auf die Niere erwähnt. Dieser Autor fand, daß durch diese Stoffe im allgemeinen eine amyloide Entartung der

Gefäßwände und eine Endo-Peri-Arteriitis veranlaßt werden kann. Späterhin trennte dann Wiesel die bakteriellen Gefäßerkrankungen in zwei Gruppen, nämlich in solche, bei denen hauptsächlich die Muskulatur, und solche, bei denen hauptsächlich die elastischen Elemente affiziert werden. Die Muskulatur soll hauptsächlich bei Scharlach und Septicopyämie, die Elastica bei Diphtherie, Typhus, Influenza und Pneumonie geschädigt werden. Klotz, dessen Arbeit späterhin bei der Besprechung der Adrenalinerkrankungen der Kaninchenaorta noch erwähnt wird, fand, daß sich die durch Typhustoxin hervorgebrachten Gefäßerkrankungen von denen, die durch Diphtherietoxin erzeugt sind. wesentlich dadurch unterscheiden, daß bei den ersteren eine Proliferation der Intimazellen und der Zellen der inneren Schicht der Media auftritt, während die Wirkung des Diphtherietoxins darin besteht, daß die Muskulatur der Media nekrotisch wird.

Die Wirkung des Diphtherietoxins ähnelt, wie wir später sehen werden, nach Klotz, somit der durch Adrenalin erzeugten Gefäßerkrankung der Kaninchenaorta auffallend.

In eine neue Phase der Entwicklung treten die Bestrebungen, auf experimentellem Wege arteriosklerotische, respektive analoge Gefäßveränderungen zu erzeugen, mit dem Bekanntwerden des Nebennierenextraktes, des Adrenalins. Die ersten Versuche, die Jores mit diesem Stoffe anstellte, dessen charakteristische Wirkung eine durch Gefäßverengerung hervorgerufene Blutdrucksteigerung ist, schlugen fehl. Jores verfütterte Nebennierensubstanz, aber obwohl er, wie er selbst schreibt, mit der Höhe der Dosis nicht kargte, konnte er doch keine Blutdrucksteigerung erzeugen. Auch jede Spur von Gefäßveränderungen blieb aus. Glücklicher war in dieser Beziehung Josué, der dadurch, daß er Kaninchen einige Tropfen von Adrenalinlösung eine Zeitlang täglich intravenös injizierte, Veränderungen in der Aorta hervorbringen konnte. Freilich war, wie sich später herausstellte, die ganze Voraussetzung, unter der man die Adrenalinversuche zum Zwecke der Hervorbringung einer experimentell erzeugten Arteriosklerose machte, eine problematische. Man ging nämlich zunächst von dem Gedanken aus, daß es die Blutdrucksteigerung allein wäre, die die Gefäßveränderungen hervorriefe. Diese Anschauung ist aber zum mindesten als fraglich und nicht bewiesen zu betrachten. Erstens ist die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins eine nur sehr vorübergehende, und es folgt auf die Steigerung sehr bald ein Absinken des Druckes, nach einigen Autoren sogar bis unter die Norm. Es bliebe also, wenn die Wirkung nur von der Drucksteigerung allein abhängig wäre, nur die kurze Zeit für das Zustandekommen der Veränderungen übrig, in der der Blutdruck gesteigert ist. Gegenüber dieser Ansicht von der Blutdrucksteigerung als causa efficiens der arteriosklerotischen Veränderungen lag der Gedanke nahe, die Ursache andererseits nur in einer toxischen Wirkung oder einer Kombination beider zu suchen. Den Effekt der toxischen Wirkung mußte man finden, wenn man durch Antidota die Blutdrucksteigerung paralysieren konnte, ein Punkt auf den ich in einem späteren Kapitel noch genauer zurückkommen werde.

Derartige Versuche wurden nun von einigen Autoren unternommen, und es gelang in der Tat, durch gleichzeitige Injektionen eines blutdruckerniedrigenden Mittels die Adrenalinwirkung so abzuändern, daß eine Wirkung auf den Blutdruck überhaupt nicht stattfindet. Der Erfolg war der, daß die Gefäßveränderungen trotzdem prompt auftraten.

In gleicher Weise spricht für die toxisch-chemische Wirkung des Adrenalins der Ausfall von Experimenten, die Falk angestellt hat. Ihm gelang es, ohne Rücksichtnahme auf die durch Adrenalin bewirkte Blutdrucksteigerung, die danach auftretende Gefäßerkrankung zu hemmen bzw. zu verhindern, wie anderseits auch zu steigern durch Mitinjektion von Substanzen, die den Blutdruck nicht beeinflussen, sondern lediglich chemisch wirken können.

Und schließlich sind durch B. Fischer, dem wir die umfassendsten Arbeiten auf dem Gebiete der experimentellen Gefäßerkrankungen verdanken, eine große Anzahl chemischer Stoffe gefunden worden, die bei intravenöser Injektion gefäßverändernde Wirkungen, genau wie das Adrenalin, hervorrufen, ohne daß sie einen Einfluß auf den Blutdruck ausüben. Fischer fand nämlich, daß das Adrenalin bei seinen Versuchstieren Glykosurie erzeugte. Diese Beobachtung Fischers ist u. a. von Noel Paton, Zuelzer, Blum, Metzger, Herter und Wakemann bestätigt worden. Einigen dieser Autoren gelang es auch, eine Hyperglykämie nachzuweisen. Noel Paton macht noch darauf aufmerksam, daß es nicht gelang, im Harn Azeton und Azetessigsäure nachzuweisen.

Fischer experimentierte nun zunächst mit solchen Stoffen weiter, die ebenfalls Glykosurie hervorzurufen vermögen, z. B. dem Phloridzin. Später fand er aber, daß auch eine große Menge anderer Stoffe, die keine Glykosurie hervorrufen, imstande waren, die Erscheinungen, wie sie beim Adrenalin auftraten, hervorzubringen. Stoffe, die diese Wirkung auf das Gefäßsystem haben, sind nach B. Fischer folgende: Salzsäure, Milchsäure, phosphorsaurer Kalk, Phosphorsäure, Kaliumdichromat, Urannitrat, Chloralamid, Sublimat, Trypsin, Pepsin, Thyreoidin, Mamma siccata, physiologische Kochsalzlösung in großen Dosen, Phloridzin. Vom Phloridzin sind die Angaben Fischers auch von Kolisch bestätigt worden. Letzterer glaubte zunächst, daß nur solche Stoffe, die eine Aminogruppe (NH_2) enthalten, wie Nikotin, Adrenalin usw., eine Wirkung auf die Gefäße ausübten. Diese Annahme wurde aber gerade durch die positiv ausfallenden Versuche mit Phloridzin (das bekanntlich die Formel $C_{21}H_{24}O_{10}$ hat, also gar kein N enthält) widerlegt. Bemerkenswert ist hierbei außerdem noch die Angabe, daß es Kolisch gelungen ist, mit Digalen und Nikotin die gleichen Aortenveränderungen hervorzurufen. Von Sturli sind auch gleichartige Veränderungen durch Injektionen von Methyl-amino-aceto-brenzkatechin beschrieben worden. Ebenso gelang es Klotz[1]),

[1]) Ich möchte nicht unerwähnt lassen, daß meine Versuche über Chlorbaryum bereits über ein Jahr vor der Veröffentlichung Klotz's begonnen und fast ein halbes Jahr vor derselben abgeschlossen sind.

auch durch D i g i t a l i n und C h l o r b a r y u m gleichartige Aortenveränderungen hervorzurufen. Auch mit R a d i u m b r o m i d sind von B u r t o n - O p i t z und G. M. M e y e r positive Resultate erzielt worden.

Der Wert dieser letzteren Ergebnisse ist aber dadurch stark beeinträchtigt, daß das Ra Br_2 bekanntlich stets durch Ba Br_2, das dem Ra Br_2 in allen Reaktionen folgt, sehr stark verunreinigt ist. In der Tat ist schon von diesen Autoren selbst darauf aufmerksam gemacht worden, daß die Versuche mit reinem Ba Br_2 im allgemeinen dieselben Resultate ergaben wie die mit Ra Br_2.

Fragen wir uns nun, welcher Art sind die Veränderungen, die auf die angegebene Art durch intravenöse Injektion der genannten Stoffe entstehen, und welche Beziehungen haben sie zur menschlichen Arteriosklerose? Zunächst dürfen wir vorausschicken, daß es bisher nur gelungen ist, Veränderungen in dem Gefäßsystem des K a n i n c h e n s, nicht aber anderer Versuchstiere hervorzurufen. Es ist damit schon von vornherein klar, daß bei der großen Unterschiedlichkeit des Baues der Kaninchenaorta gegenüber der menschlichen die Veränderungen höchstens ein K o r r e l a t zu der menschlichen Arteriosklerose darstellen können. Und in der Tat ist auch von allen Forschern, die auf diesem Gebiete gearbeitet haben — in der Hauptsache von B. F i s c h e r, E r b, Z i e g l e r, L i s s a u e r, M i n o r e s c u, S c h e i d e m a n d e l, v. K o r á n y i, P e a r c e und S t a n t o n, v. R z e n t k o w s k i, K ü l b s, H e d i n g e r, L o e b, v. F r e y, B o v e r i u. a. m. — in einer seltenen Übereinstimmung auf die bestehenden Unterschiede gegenüber der menschlichen Arteriosklerose aufmerksam gemacht worden. Die Bilder, die von den verschiedenen, unabhängig voneinander arbeitenden Autoren erhalten worden sind, sind so gleichartig, daß wir zusammenfassend darüber berichten können. Der Hauptunterschied zwischen der menschlichen Arteriosklerose und der beim Kaninchen experimentell erzeugten und auch bei spontanen Erkrankungen gefundenen Aortenveränderungen beruht darauf, daß die arteriosklerotischen Veränderungen beim Menschen von der Intima der Gefäße ihren Ausgang nehmen, während beim Kaninchen der primär erkrankte Gefäß-

Nur aus äußeren Gründen wurde die Veröffentlichung verzögert. Wenn ich K l o t z trotzdem, infolge seiner früher als der meinen datierten Publikation die Priorität zuerkennen muß, so möchte ich doch betonen, daß meine Befunde unabhängig von den seinen erhoben sind.

Abschnitt die Media der Gefäße ist. Und wie bei der menschlichen Arteriosklerose sekundär auch Schädigungen in der Media auftreten können und aufzutreten pflegen, so kommen auch beim Kaninchen nur sekundäre Intimawucherungen vor. Die ersten Anfänge der Gefäßerkrankung der Kaninchenaorta entziehen sich der makroskopischen Wahrnehmung, während sie mikroskopisch schon mit Sicherheit nachzuweisen sind. In dem zweiten Stadium der Erkrankung gelangt nur eine diffuse Erweiterung der Aorta — meist nur in ihrem thorakalen Abschnitt — zur Beobachtung. Dann erst entstehen die makroskopisch wahrnehmbaren, herdförmig angeordneten Erkrankungen. Im Anfangsstadium und in weniger schweren Fällen finden sich diese Herde nur im Arcus aortae und in dem intrathorakalen Teile derselben, erst bei fortgeschrittenen Fällen finden sich Herde auch in der Aorta abdominalis und deren Ästen (Art. renal. usw.). Die Herde sind nun so beschaffen, daß sie, so lange sie klein, d. h. etwa stecknadelkopfgroß, sind, in das Gefäßlumen etwas vorspringen. Mit dem allmählichen Größerwerden derselben aber bekommen sie eine Delle, d. h. eine zentrale Niveaudifferenz gegenüber der Erhöhung des Beetes, und man erkennt bereits, daß an den erkrankten Stellen die Gefäßwand brüchig und pergamentartig wird. Beim Größerwerden dieser Dellen entstehen naturgemäß aneurysmatische Aussackungen in der Wand. Auch kann durch den intravaskulären Druck oder durch eine andere Schädigung die derartig verdünnte und in ihrer Widerstandsfähigkeit beeinträchtigte Gefäßwand rupturieren und auf diese Weise ein Aneurysma dissecans entstehen. Ein Vorkommen, das in der Tat von B. Fischer beobachtet und abgebildet und auch von Gambaroff u. a. beschrieben worden ist. Was nun die mikroskopische Betrachtung der so veränderten Herde betrifft, so liegt, wie schon eingangs erwähnt, der Hauptherd der Erkrankung in der Media, und zwar sind es zirkumskripte Nekrosen der glatten Muskulatur, die sich zuerst in einem Zerfall der Kerne der Muskulatur dokumentieren. Hierüber schreibt Erb: „Es besteht ein derartiger Formenreichtum an Degenerations- und Zerfallsprodukten der Kerne, oder besser gesagt, mit Kernfarbe tingierbarer Substanzportionen, daß ich auf die weitere Beschreibung derselben verzichten muß.“

Darauf entwickelt sich dann ein Stadium, bei dem dem erkrankten Gebiete die Kernfärbung allmählich verloren geht bzw. bereits verloren gegangen ist. Die Muskelzellen sind der völligen Degeneration anheimgefallen. Dadurch, daß nun der Widerstand, den die Muskulatur dem intravaskulären Druck entgegensetzt, wegfällt, kommt es zu einer Ausbuchtung der Wand an der erkrankten Stelle. Die sonst geschlängelten, elastischen Wandelelemente werden nun gestreckt und dicht aneinander gedrängt. Die feinen elastischen Lamellen gehen schon mit dem Zerfall der Muskulatur zugrunde. Die so ad maximum auf längere Zeit ausgedehnten elastischen Fasern verlieren allmählich das Vermögen, wieder zusammenzuschnellen. Daher sehen wir auch an der aufgeschnittenen Aorta, in der also der intravaskuläre Druck zum Wegfall gekommen ist, die erkrankten Herde über die Innenfläche vorgebuchtet. Zumeist folgt der Muskelnekrose sehr bald die Verkalkung der nekrotischen Herde, die man teleologisch wohl als Schutzmaßregel gegen die sonst eintretende, immer stärker werdende Ausbuchtung und dadurch unvermeidlich werdende schließliche Ruptur des Gefäßes auffassen könnte. Daß die Verkalkung so schnell und prompt eintritt, daß sie geradezu ein regelmäßiger Befund bei der durch Adrenalin erzeugten Gefäßnekrose ist, erklärt sich durch die von v. Hansemann im allgemeinen für Pflanzenfresser und von v. Kóssa speziell für die Kaninchen gemachte Beobachtung, daß bei diesen Tieren die Kalkimprägnation nekrotischer Gewebe ganz besonders prompt erfolgt, und zwar auf Grund des besonders an Kalksalzen reichen Gehaltes des Kaninchenblutes. Zugleich mit der Imprägnation der nekrotischen Stellen erfolgt nun auch eine Zerstörung der elastischen Elemente, die zerbröckeln und schließlich körnig zerfallen. Fettige Degeneration (auch ein Unterschied gegenüber der menschlichen Arteriosklerose) ist hierbei übereinstimmend von fast allen Untersuchern nicht beobachtet worden. Als einziger scheint Klotz in diesem Stadium fettige Degeneration beobachtet zu haben. Die nekrotischen Herde sollen immer in dem innern, dem Lumen des Gefäßes zugekehrten Teile der Media anzutreffen sein und nicht bis an die Adventitia heranreichen. Dadurch erklärt sich auch das Vorkommen von vorgebuchteten Beeten in das Lumen des Gefäßes hinein. Natürlich wird die ausgebuchtete

Stelle, falls noch kontraktionsfähig, bei Wegfall des intravaskulären Druckes die restierende, nach der Adventitia zu gelegene Muskulatur der Media in das Gefäßlumen vorstülpen. Diese Nekrosen können lange Zeit ohne Reaktion bestehen. Über kurz oder lang hingegen kommt es zu einer zelligen Infiltration der nekrotischen Partieen; und schließlich kommt es zu einem Bilde, das man als „Mesarteriiitis" mit Gefäßneubildungen in der Media bezeichnen kann. In diesem Stadium entstehen auch die Intimaverdickungen, die in weiter nichts andern bestehen als in einer zelligen Infiltration der Intima.

Der Vollständigkeit wegen sei hier in Kürze erwähnt, daß von verschiedenen Autoren auch durch Adrenalin erzeugte Nekrosen in den Nieren, den Lungen und der Leber nachgewiesen werden konnten.

d'Amato fand, daß das Adrenalin ganz allgemein auf glatte und Herzmuskulatur wirkt. Er fand bei intravenöser wie peroraler Applikation Nekrosen in der Muskulatur der Hohlvenen, im Myokard, in der Muskulatur des Magens, Darms und der Harnblase.

Dies ist das Bild der experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen beim Kaninchen. Bei andern Tieren ein ähnliches zu erzeugen, ist bisher noch nicht gelungen, abgesehen von Versuchen von v. Eiselsberg, der Gefäßveränderungen bei Schafen fand, die er thyreoidektomiert hatte. Indessen sind die Befunde von v. Eiselsberg keineswegs konstante und, sofern sie existieren, ähneln sie den soeben beschriebenen aufs äußerste.

Es ergibt sich nun von selbst die Frage, in welchem Verhältnis die eben beschriebenen, experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen des Kaninchens zur Arteriosklerose des Menschen stehen. Wie schon mehrfach erwähnt, sind nach der Auffassung fast aller Autoren beide Erkrankungen recht wesenverschiedene Dinge. Und selbst, wenn man annehmen wollte, — was auch erst noch zu erweisen wäre —, daß die Arterionekrose des Kaninchens, wie B. Fischer diese Erkrankung genannt hat, und wie wir sie im folgenden auch ausschließlich nennen werden, ein absolutes Korrelat zu der menschlichen Arteriosklerose wäre, d. h. daß diese Erkrankung zum Teil unter genau denselben Bedingungen und nur unter diesen beim Kaninchen entsteht, wie die Arterio-

sklerose beim Menschen, wäre man dem Wesen der Arteriosklerose in histo-pathogenetischer Beziehung auch noch nicht nähergekommen, ganz abgesehen davon, daß dieser Beweis schlechterdings, wie leicht ersichtlich, nicht geführt werden kann.

Nun ist von Ziegler und Klotz auf die Ähnlichkeit der Arterionekrose des Kaninchens mit einer von Mönckeberg beschriebenen Arterienerkrankung, die in einer Verkalkung der Media hauptsächlich in Extremitätengefäßen besteht, hingewiesen worden. Obwohl Mönckeberg den Zusammenhang dieser Erkrankung mit der Arteriosklerose selbst leugnet, glaubten doch Ziegler, Klotz u. a. einen solchen konstatieren zu können, und zwar dadurch, daß sie, besonders Klotz, von ganz allgemeinen mechanisch-hydrostatischen Voraussetzungen für das Zustandekommen von Gefäßerkrankungen ausgehend, die einzelne Erscheinungsform der Gefäßerkrankung als etwas Nebensächliches — „Sekundäres" — betrachten. Es soll zugegeben werden, daß diese Anschauung in einem weiteren Sinne sehr viel Gewinnendes für sich hat, indessen will es mir scheinen, als ob es bei dem heutigen Stand der Lehre von der Arteriosklerose wichtiger und rationeller wäre, an dem zunächst aufgestellten Unterschiede der Arteriosklerose von andern Gefäßerkrankungen strikte festzuhalten und sich nicht auf Spekulationen einzulassen.

Ähnliche Anschauungen wie Klotz äußert auch Ziegler. Wir sehen also, daß uns diese experimentellen Gefäßerkrankungen zwar sehr viel Neues und Interessantes über Gefäßerkrankungen im allgemeinen sagen, daß sie uns aber in der speziellen Frage nach der Arteriosklerose zunächst im Stiche lassen.

Zum Schluß sei noch eine Arbeit von Kaiserling erwähnt, der überhaupt das Bestehen von experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen beim Kaninchen in Frage zieht. Ich glaube indessen, bei den in so seltener Weise übereinstimmenden Resultaten der verschiedenen Forscher, kaum mehr auf diese Zweifel Kaiserlings eingehen zu sollen, doch werde ich auf das Berechtigte seines Gedankenganges in einem späteren Kapitel zurückkommen.

Schlußsätze.

1. Frühere Versuche (bis zur Einführung der intravenösen Adrenalininjektionen) auf

experimentellem Wege arteriosklerotische oder arterioskleroseartige Erkrankungen hervorzurufen, sind als fehlgeschlagen zu bezeichnen.

2. Josué gelang es als erstem, durch intravenöse Injektion von Adrenalin typische Gefäßveränderungen zu erzeugen.

3. Die Ergebnisse Josués wurden von einer großen Zahl von Forschern nachgeprüft und übereinstimmend bestätigt.

4. Außer durch Adrenalin lassen sich noch durch eine große Reihe anderer Stoffe gleichartige Gefäßveränderungen erzeugen.

5. Die durch Adrenalin bzw. ähnlich wirkende Stoffe erzeugten Gefäßerkrankungen bestehen in primären Muskelzellennekrosen der Media des Gefäßes.

6. Sodann werden die elastischen Elemente angegriffen, und erst sekundär findet auch ein Übergreifen des Krankheitsprozesses auf die Intima statt.

7. Es kann daher die durch Adrenalin bzw. ähnlich wirkende Stoffe erzeugte Gefäßerkrankung der menschlichen Arteriosklerose nicht gleichgesetzt oder zugerechnet werden, da diese durch eine primäre Intimaerkrankung charakterisiert ist.

8. Die von Fischer für die experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen gewählte Bezeichnung „Arterionekrose" betont zweckmäßig den Gegensatz zur „Arteriosklerose".

9. Die Wirkung des Adrenalins besteht aus zwei Komponenten:

a) einer den Blutdruck erhöhenden,

b) einer spezifisch toxischen.

10. Die toxische Komponente bringt die Gefäßerkrankungen hervor, während die blutdrucksteigernde Komponente höchstens

als ein prädisponierendes Moment für das Zustandekommen der Erkrankung betrachtet werden kann.

Literatur.

1. d'Amato, Berl. klin. Woch. 1906 Bd. 43 Nr. 33 S. 1100—1102.
2. Andersson s. Hultgren.
3. d'Anna, Il Polikliniko. 1877.
4. Asch, P., Über den Einfluß bakterieller Stoffwechselprodukte auf die Niere. Straßburg 1904.
5. Baum, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1905. 43. Jahrg. Nr. 40 S. 665.
6. Bervoets, H., Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1894, II Nr. 5.
7. Biland, Zentralbl. f. Stoffw. 1906 Nr. 21 S. 648.
8. Derselbe, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1906 Bd. 87 S. 413.
9. Blum, F., Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1901 Bd. 71 S. 146.
10. Bouchard und Charrin, Compt. rend. hebd. de séance et mém. de la soc. de biologie. 1888 Ser. VIII T. V S. 688.
11. Boveri, Dtsch. med. Woch. 1906 S. 877.
12. Braun, Münch. med. Woch. 1905 S. 533.
13. Derselbe, Wien. klin. Woch. 1905 Nr. 6.
14. Burton-Opitz, R., und Meyer G. M. Journ. of exp. Med. 1906 Bd. VIII H. 2 S. 245.
15. Charrin s. Bouchard.
16. Citron, J., Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1904 Nr. 44.
17. Derselbe, J., Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905 S. 649.
18. Cowan, I. M., The Praktioner. 1905 Bd. 75 Nr. 2 S. 446.
19. v. Czylharz, E., und Helbing, C., Zentralbl. f. Path. 1897 Bd. VIII S. 849.
20. Drummond, Journ. of Physiol. 1904 Bd. XXXI S. 81.
21. Ehrmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905 Bd. 53 S. 97.
22. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905 Bd. 53 S. 137.
23. Elliot, T. R., Journ. of Phys. 1905 Bd. 32, Juli, Nr. 4 u. 6.
24. v. Eiselsberg, Dtsch. Chirurgie. 1904 Lief. 38 S. 47.
25. Erb, W., jun., Verhandl. d. XXI. Kongr. f. Inn. Med. 1904 Bd. 21, April.
26. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905 Bd. 53 S. 173.
27. Derselbe, Zentralbl. f. Path. 1905 Bd. 16 Nr. 3 S. 44.
28. Derselbe, Zieglers Beitr. 1905.
29. Fabris, Dieses Archiv. 1901 Bd. 165.
30. Falk, Verhandl. d. XXIV. Kongr. f. Inn. Med. 1907 Bd. 22.
31. Fischer, B., Zeitschr. f. Psych. 1904 Bd. 62 S. 241.
32. Derselbe, Verhandl. d. XXII. Kongr. f. Inn. Med. 1905 S. 235.
33. Derselbe, Dtsch. med. Woch. 1905 S. 693.
34. Derselbe, Dtsch. med. Woch. 1905 S. 1713.
35. Fischler, F., Zentralbl. f. Path. 1904 Bd. 15 S. 913.

36. Fränkel, A., Wien. klin. Woch. 1896.
37. v. Frey und Meyer, O., Dtsch. med. Woch. 1905 Bd. 31 Nr. 44.
38. Gambaroff, Münch. med. Woch. 1906 S. 1269.
39. Gierke, E., Dieses Archiv. 1902 Bd. 167 S. 318.
40. Gilbert et Lyon, Arch. d. Med. exp. 1904 Bd. 16 S. 73.
41. Dieselben, Compt. rend. de la Soc. d. Biol. 1889 S. 538.
43. Giovanni, Annar. univ. di Mediz. 1873, Februar.
44. Gottlieb, R., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897 Bd. 38.
45. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900 Bd. 43.
46. Greven, H., Inaug.-Diss. Bonn 1900.
47. Harvey, Journ. of exp. Med. 1906 Bd. 8 S. 388.
48. Hedinger, Korresp. d. Schweiz. Ärzte. 1905 Nr. 20.
49. Hedinger und Loeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 56 S. 315.
50. Helbing, C., s. v. Czylharz, E.
51. Herter, C. H., und Wakemann, A. S., Dieses Archiv. 1902 Bd. 169 S. 479.
52. Hultgren, E. O., und Andersson, O. A., Stud. z. Phys. u. Anat. d. Nebennieren. Leipzig 1899.
53. Jores, L., Wesen u. Entwicklung d. Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.
54. Derselbe, L., Zieglers Beitr. 1902 Bd. 32.
55. Josué, M., La Presse médicale. 1903, 18. Nov.
56. Derselbe, Arch. gén. de méd. 1904 Bd. 2 S. 2851.
57. Derselbe, La Presse médicale. 1904, 4. Mai.
58. Derselbe, Journ. de Phys. et de Path. gén. 1905 Bd. 7 S. 690.
59. Kaiserling, C., Berl. klin. Woch. 1907 Nr. 2.
60. Klotz, O., Journ. of exp. Med. 1905 Bd. 7 S. 633.
61. Derselbe, Journ. of exp. Med. 1906 Bd. 8 S. 322.
62. Derselbe, Brit. med. Journ. 1906 Bd. 12 S. 1767.
63. Derselbe, Dtsch. med. Woch. 1907 Nr. 3 S. 116.
64. Kolisch, R., Wien. med. Presse. 1905 Nr. 45 S. 2251.
65. v. Koránji, A., Dtsch. med. Woch. 1906 Nr. 17 S. 679.
66. v. Kóssa, Zieglers Beitr. 1901 Bd. 29 S. 163.
67. Krause, Anatomie des Kaninchens. II. Aufl. 1884.
68. Krawkow, Inaug.-Diss., St. Petersburg 1894. (Russisch.)
69. Derselbe, Arch. de Méd. exp. et de l'anatomie path. 1896 Nr. 2.
70. Derselbe, Zentralbl. f. allgem. Path. Bd. 6 S. 337.
71. Külbs, Verhandl. d. XXII. Kongr. f. Inn. Med. 1905 S. 246.
72. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905 Bd. 53 S. 140.
73. Lapinsky, Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 1900 Bd. 16.
74. Lewaschew, S., Dieses Archiv. Bd. 92.
75. Lion s. Gilbert.
76. Lissauer, Berl. klin. Woch. 1905 Nr. 22.
77. Loeb, Sitzungsber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturw. z. Marburg. 1907 Nr. 5.
78. Derselbe, s. a. Hedinger.
79. Lunz, A., Inaug.-Diss. Dorpat 1892.

80. Maier, R., Dieses Archiv. Bd. 90.
81. Malkoff, Zieglers Beitr. 1899 Bd. 25 S. 430.
82. Marchand, Verhandl. d. XXI. Kongr. f. Inn. Med. 1904 S. 176.
83. Marini, Gazz. degli osped. 1905 Nr. 22.
84. Maximow, A., Dieses Archiv. 1898 Bd. 153 S. 353.
85. Mc. Crae, Journ. of Path. and Bakt. 1905 Bd. 10 S. 373.
86. Meyer, G. M., s. Burton-Opitz.
87. Meyer, H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881 Bd. 14.
88. Meyer, O., s. v. Frey.
89. Meyer, O. B., Zentralbl. f. Biolog. 1905 Bd. 48 (N. F. Bd. 30) H. 3.
90. Metzger, L., Münch. med. Woch. 1902 Nr. 12 S. 478.
91. Miesowicz, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1907 Nr. 3 S. 44.
92. Derselbe, Extr. du bull. de l'acad. des sciences de Cracovie. 1906.
93. Derselbe, Zentralbl. f. inn. Med. 1907 Nr. 37 S. 941.
94. Mironescu, Zentralbl. f. inn. Med. 1906 Nr. 27 S. 598.
95. Derselbe, România med. 1907 Nr. 7.
96. Derselbe, Zentralbl. f. inn. Med. 1907 Nr. 37 S. 939.
97. Noel Paton, Journ. of Phys. 1903 Bd. 29 S. 286.
98. Oliver und Schäfer, Journ. of Phys. 1895 Bd. 18 S. 230.
99. Ophüls, Dtsch. med. Woch. 1907 Nr. 8 S. 313.
100. Pearce and Stanton, Trans. Assoc. of Americ. Phys. 1905 Bd. 20 S. 513.
101. Romberg, Verhandl. d. XXI. Kongr. f. Inn. Med. 1904 S. 178.
102. v. Rzentkowski, Berl. klin. Woch. 1904 Nr. 31 S. 830.
103. Schäfer, s. Oliver.
104. Scheidemandel, Dieses Archiv. 1905 Bd. 181 S. 363.
105. Schmieden, V., Pflügers Archiv. 1902 Bd. 90 S. 113.
106. Schujeninow, Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. 1902 Bd. 8.
107. Strehl und Weiss, Pflügers Archiv. 1901 Bd. 86 S. 107.
108. Sturli, La semaine méd. 1905 Bd. 25 S. 128.
109. Sumikawa, Zieglers Beiträge. 1903 Bd. 34 S. 242.
110. Szymonowicz, L., Pflügers Arch. 1896 Bd. 64.
111. Torri, Zentralbl. f. Path. 1906 Bd. 17 S. 319.
112. Vincent, Journ. of Phys. Bd. 22 S. 111.
113. Wakemann, s. Herter.
114. Weiss, s. Strehl.
115. Wiesel, Zentralbl. f. Heilkunde. 1906 Bd. 27 H. 6 u. 7.
116. Ziegler, K., Zieglers Beitr. 1905 Bd. 38 S. 229.
117. Derselbe, Zentralbl. f. Path. Bd. 17 Nr. 1 S. 23.
118. Zuelzer, Berl. klin. Woch. 1901 Nr. 48 S. 1209.

V. Chlorbaryum.

Als Vorversuche für die Lösung der gestellten Fragen schien es mir zweckmäßig, eine Substanz zu verwenden mit starker blut-

drucksteigernder Wirkung und einer Irritation des Gefäßsystems, derart, daß diese Wirkung einen zentralen Ursprung ausschalten ließ und vielmehr direkt in das Gefäßsystem selbst verlegt werden mußte.

Eine solche Substanz schien mir im Chlorbaryum ($Ba\,Cl_2$) gegeben. Das Chlorbaryum ist z. B. von Kobert und seinen Schülern in seiner Wirkung sehr eingehend studiert worden, und ich kann mich daher direkt auf die von diesen gefundenen Daten stützen.

Schon Mickwitz und Boehm konnten den kontrahierenden Einfluß des $Ba\,Cl_2$ auf die Gefäßmuskulatur feststellen. Kobert, Thomson, Treu, Paldrock, Ringer und Sainsbury konstatierten, daß die gefäßkontrahierende Wirkung des $Ba\,Cl_2$ unabhängig vom Zentrum ist. Die Wirkung des $Ba\,Cl_2$ ist besonders von Boehm, Mickwitz, Bary und Schedel studiert worden.

Boehm und Mickwitz konnten bei kleinen und mittleren Dosen von $Ba\,Cl_2$ bei Warmblütern vorübergehende Blutdrucksteigerungen bis zu 200 mm Quecksilber konstatieren. Schedel fand bei Hunden eine erhebliche Blutdrucksteigerung, und Bary konnte den Nachweis führen, daß diese Blutdrucksteigerung eine Folge reiner Gefäßwirkung ist. Der Beweis, daß das $Ba\,Cl_2$ auch nach Ausschaltung des vasomotorischen Zentrums und des Herzens noch gefäßkontrahierend wirkt, ist von Kobert und seinen Schülern mit Hilfe des Durchströmungsversuches überlebender Organe von Schlachttieren geführt worden. Schedel resumiert die Wirkung über den Blutdruck: „Die Blutdrucksteigerung, die also unabhängig vom vasomotorischen Zentrum ist, kommt nach mittleren Dosen $Ba\,Cl_2$ zustande durch die kontrahierende Wirkung der Gefäßmuskulatur und ist mitbedingt durch eine Vermehrung der Energie des Herzmuskels."

Nach dieser festgestellten Wirkung des $Ba\,Cl_2$, bestehend in

1. starker Blutdrucksteigerung,

2. Gefäßkontraktion,

3. selbst bei Ausschaltung vasomotorischer Einflüsse, schien mir das $Ba\,Cl_2$ besonders geeignet zu sein, eventuelle Gefäßveränderungen hervorzurufen.

a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Da die Wirkungsweise des $BaCl_2$ im wesentlichen auf den Gefäßapparat untersucht werden sollte, so war es das Gegebene, die intravenöse Applikation zu wählen. Diese Darreichungsform war auch aus dem Grunde allen andern vorzuziehen, weil nur bei dieser die volle Wirkung zum Ausdruck kommt. Bei innerlicher Darreichung wird die Hauptmenge des Mittels durch die Sulfate des Magendarmkanals unter Umwandlung in $BaSO_4$ unwirksam gemacht, und bei subkutaner Applikation wird wenigstens ein Teil des Salzes, ehe es in das Gefäßsystem kommt, ebenfalls in Sulfate umgewandelt. Als Versuchstiere wurden große Kaninchen beiderlei Geschlechts von etwa 2000 bis 3000 g Gewicht benutzt. Als Stammlösung wurde eine sterilisierte 10 prozentige $BaCl_2$-Lösung verwendet. Die Injektionen verursachten an der Vene und deren Umgebung keinerlei Reizung, wenn die Lösung nur in das Lumen der Vene gelangte. Wurde ein mehr oder minder kleines Quantum in das perivaskuläre Gewebe injiziert, so reagierte dies durch zum Teil sehr starkes Ödem, Thrombose bzw. gar Nekrose der Injektionsstelle. Bei vorsichtigem Verfahren konnten indessen bis etwa 20 Injektionen in die Venen appliziert werden. Die letale Dosis des $BaCl_2$ wurde für die intravenöse Applikation als zwischen 0,025 bis 0,05 g = 0,01 bis 0,02 g pro kg Gewicht befindlich ermittelt. Hierbei fand sich, daß die Tiere eine nicht unbeträchtliche individuelle Verschiedenartigkeit der Toleranz gegen das $BaCl_2$ zeigten, die nicht proportional ihrem Körpergewicht war, und deren Ursache unklar blieb.

Eine Differenz der Toleranz bei männlichen und weiblichen Tieren konnte nicht gefunden werden. Dagegen ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß der Status puerperalis bzw. die Gravidität die Toleranz vermindern. Eine gewisse Gewöhnung an das Mittel, wie sie Schedel bereits bei Warmblütern konstatiert hat, konnte auch von uns beobachtet werden, in ähnlicher Weise, wie sie vom Adrenalin bekannt ist. Die Erscheinungen der $BaCl_2$-Wirkung traten bei der intravenösen Applikation fast momentan ein. So zeigten sich eigenartige Kau- und Schmeckbewegungen der Tiere fast durchgehends noch während der Ausführung der Injektion. Unruhe,

Harn- und Kotentleerungen, Durchfall, Dyspnoë, Störungen der Motilität: wie Mattigkeit, Opisthotonus, tonisch-klonische Krämpfe, Tetanus, Lähmungen und Exitus schlossen sich nicht selten, meist mehr oder weniger bald, an die Injektion an.

Die sämtlichen, das Zentralnervensystem betreffenden Erscheinungen will ich keineswegs als sekundäre Erscheinungen der Blutdruckwirkung auffassen, sondern sie sind davon unabhängig.

Auch in dem Auftreten dieser Ba Cl_2-Wirkungen ließ sich eine Gesetzmäßigkeit nicht feststellen. Im Gegenteil zeigten sich große Verschiedenheiten, und zwar sowohl bei verschiedenen Tieren, als auch bei einem und demselben Tiere. Während das eine Tier auf die gleiche Dosis (unterhalb der letalen) nur mit leichter Mattigkeit reagierte, löste sie bei dem andern schwerste Krämpfe aus, und während die gleiche Dosis bei demselben Tiere an dem einen Tage keine Reaktion hervorrief, verursachte sie einige Tage später schwerste Dyspnoe und Krämpfe, einige weitere Tage wieder gar keine Reaktion und wenige Tage darauf den Tod. Auch für diese Verschiedenheit konnte eine Erklärung nur insofern gefunden werden, als der schließliche Tod bei längerer Ba Cl_2-Darreichung durch die pathologischen Veränderungen des Gefäßapparates genügend erklärt erschien; während für die Schwankungen der Reaktion im Behandlungsverlauf eine Erklärung nicht zur Verfügung steht, sofern man nicht annehmen will, daß die disponible Sulfatmenge des Blutes nicht immer dieselbe ist. Andererseits fanden sich (bei Tier V) trotz längerer Behandlungsdauer wider Erwarten keinerlei Veränderungen des Zirkulationsapparates, so daß solche für die Erklärung der Todesursache nicht herangezogen werden konnten. Bezüglich der zeitlichen Folge der Reaktionserscheinungen wurden stets zuerst Reizerscheinungen verschiedenen, zum Teil nur sehr geringen Grades und erst nach diesen Lähmungen beobachtet. Ich muß hierin also Schedel beipflichten, der Barys Behauptung bestreitet, daß es auch zu Lähmungen ohne vorheriges Reizstadium kommen könne.

Über die Ausscheidung des Ba Cl_2 und seinen chemischen Nachweis wurden täglich genaue Untersuchungen angestellt. Aus den erhaltenen Resultaten sei nur in Kürze das Folgende erwähnt.

Der Übergang des eingespritzten $BaCl_2$ in den Harn konnte nur in zwei Fällen nachgewiesen werden. Dies stimmt mit den Angaben von Tidy, Bary, Krahmer usw. überein, widerspricht aber der weitergehenden Behauptung von Neumann, daß das $BaCl_2$ zum größten Teile durch die Nieren ausgeschieden wird. Zur Untersuchung wurde sowohl die spektroskopische wie die chemische Methode verwendet. Das Ba scheint also analog Ca und Mg zum Teil oder sogar fast ausschließlich durch die Darmschleimhaut ausgeschieden zu werden. Eiweiß wurde in keinem, Zucker nur in einem Falle (0,5 %) ausgeschieden.

b) Tierversuche.

Tier I.

Kaninchen, weiblich, 2500 g.

14. 11. 05. Erhält von steriler 10 prozentiger $BaCl_2$-Lösung (1 ccm = 0,1 $BaCl_2$) 0,05 $BaCl_2$, d. h. pro kg Gewicht 0,02 intravenös (rechte Ohrvene). Im sofort entleerten Harn: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.

15. 11. 05. Im Harn von 24 Stunden 250 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Erhält 0,05 $BaCl_2$ in die linke Ohrvene. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.

16. 11. 05. Im Harn von 24 Stunden 200 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Erhält 0,05 $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene. Tier gesund. frißt gut, keine Reaktion.

17. 11. 05. Im Harn von 24 Stunden 90 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
10.0 h. Erhält 0,05 $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene.
11.30 h. Tier wird unruhig und dyspnoisch, es kommt nach nur kurzem Reizstadium sehr schnell zu allgemeiner Lähmung, und nach wenigen Minuten Exitus.

Sektion: Gewicht 2250 g. Die Sektion ergibt weder im Gehirn, noch in der Bauch- und Brusthöhle pathologische Veränderungen. Speziell Herz und Aorta ohne jede Veränderungen. Linker Ventrikel in Systole, rechter in Diastole.

Ergebnis: In einer Behandlungsdauer von 4 Tagen erhielt Tier I in 4 Injektionen 0,2 g $BaCl_2$ in Dosen von 0,05 g, d. h. pro kg Gewicht 0,02 g. Gewichtsverlust 250 g. Bei der nur kurz währenden Behandlungsdauer und dem Fehlen jeder pathologisch-anatomischen Veränderungen muß die Todesursache in der toxischen Wirkung des $BaCl_2$ gesucht werden.

Tier II.

Kaninchen, weiblich, 2700 g.

18. 11. 05. Erhält 0,05 $BaCl_2$, d. h. pro kg Gewicht 0,019 g in die linke Ohrvene. Tier gesund, frißt gut.

20. 11. 05. Im Harn von 2×24 Stunden 600 ccm: 0 Alb., 0 Sach. 0 Ba.

10.30 h. Erhält 0,05 $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene. Sofort starke Dyspnoe, stertoröses Atmen, große Unruhe, mehrmaliges lautes Aufschreien, unwillkürlicher Abgang von reichlichem Urin, Exitus.

Sektion: Gewicht 2600 g. Im Gehirn, Bauchhöhle und Brusthöhle keinerlei Veränderungen, speziell Herz und Aorta unverändert.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier II 2 Tage. 2 Injektionen. Gesamtmenge des erhaltenen $BaCl_2$ 0,1 g in Dosen von 0,05 g = 0,019 g pro kg Gewicht. Bei der kurzen Behandlungsdauer und Fehlen jeder pathologisch-anatomischen Veränderungen muß als Todesursache die toxische Wirkung des $BaCl_2$ angesehen werden.

Tier III.

Kaninchen, weiblich, 2500 g.

20. 11. 05. Erhält 0,025 $BaCl_2$ (aus 5 prozentiger Lösung, 1 ccm = 0,05 g $BaCl_2$) in die rechte Ohrvene, d. h. pro kg Gewicht 0,01 $BaCl_2$. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.

21. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 110 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Erhält 0,025 $BaCl_2$ in die linke Ohrvene. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.

22. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 510 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Erhält 0,025 $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.

23. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 620 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.

10.30 h. Erhält 0,025 $BaCl_2$ in die linke Ohrvene.

10.31 h. Dyspnoe mit lautem Schreien, Tier fällt zappelnd auf die Seite, zeigt keinerlei Bewegungen mehr; nur noch ganz oberflächliche Flankenatmung, doch ist der Herzspitzenstoß normal 140 in der Minute.

10.36 h. Tier hebt den Kopf und setzt sich aufrecht. Es besteht nur noch ein geringer Trismus der Kaumuskulatur. 90 ccm entleerter Harn: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.

1.0 h. Tier bewegt sich wenig, frißt nicht. Es läßt den Kopf hängen, der schlaff auf der Unterlage aufliegt, kann ihn aber spontan heben. Atmung beschleunigt, Herzstoß normal.

3.30 h. Tier macht schwerkranken Eindruck, streckt vordere und hintere Extremitäten von sich, ohne jede Bewegung. Kopf liegt schlaff auf der rechten Seite, kann nicht mehr spontan gehoben, auch nicht mehr gehalten werden. Atmung:

oberflächliche, unregelmäßige Flankenatmung, 99 in der Minute, Herzspitzenstoß 132 in der Minute. Kopf und vordere Extremitäten zeigen außer der Lähmung auch Herabsetzung der Sensibilität (Nadelstiche). Tier hat nicht gefressen, auch keinen Harn entleert.

6.30 h. Tier hat sich erholt, hat auch gefressen. Hält den Kopf wieder mühelos aufrecht, zeigt aber noch eine gewisse Nackensteifigkeit. Beim Sitzen sind beide rechten Extremitäten normal angezogen, beide linken Extremitäten gelähmt, schlaff ausgestreckt. Sie können weder spontan angezogen, noch passiv in angezogener Stellung gehalten werden. Atmung: oberflächlich und beschleunigt, 110 in der Minute, Herzspitzenstoß 120 in der Minute. Tier hat keinen Harn entleert.

24. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 230 ccm: 0 Alb., 0. Sach., 0 Ba. Tier gut erholt, hat reichlich gefressen. Kopfhaltung und Beweglichkeit frei und unbehindert. Paraplegie und Parästhesie der linken Körperhälfte verschwunden. Atmung: sehr oberflächlich 160 bis 180 in der Minute, Herzspitzenstoß: beschleunigt 160 in der Minute.
Tier wird nicht injiziert.

25. 11. 05. Tier macht gesunden Eindruck, hat gut gefressen.
Im 24 stündigen Harn: 530 ccm 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Paraplegien und Parästhesien verschwunden, Tier lebhaft beweglich. Atmung: 140 in der Minute, Herzspitzenstoß 140 in der Minute.

26. 11. 05. Tier gesund, frißt gut.
Im 24 stündigen Harn: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.

27. 11. 05. Tier gesund, frißt gut.
Im 24 stündigen Harn 510 ccm: 0 Alb., 0 Sach.. 0 Ba.

10.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene.
Tier wird sofort sehr unruhig, stößt ab und zu klagende Laute aus, entleert plötzlich Urin und Kot, zeigt stark dyspnoische Atmung. Atmung und Herzspitzenstoß so beschleunigt, daß zurzeit nicht zu zählen. Atmung sehr unregelmäßig, setzt auf Sekunden aus, um dann wieder sehr beschleunigt zu beginnen.

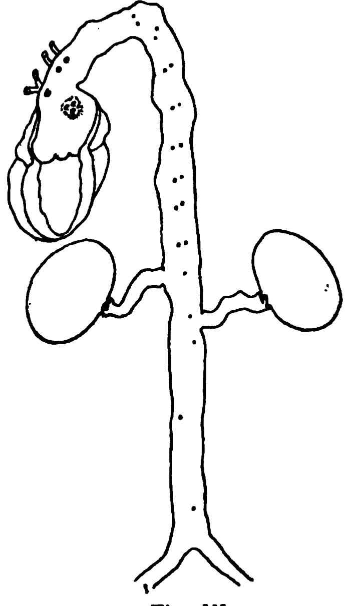
12.0 h. Tier zeigt völlige Paraplegie und Parästhesie der vordern und hintern Extremitäten, die gleichmäßig befallen sind.

4.0 h. Tier ohne jede Bewegung, die gesamte Muskulatur, jetzt auch des Stammes, paraplegisch und parästhetisch, selbst auf sehr tiefe Nadelstiche keine Reflexe. Kopf liegt schlaff auf der Seite. Auf den Rücken gelegt, kann das Tier sich nicht aufrichten. Kornealreflexe sehr träge, doch nicht völlig erloschen. Tier gibt noch selten schnarchende und

röchelnde Laute von sich; hat nicht gefressen, auch keinen Harn gelassen, Kot noch trocken und geformt. Atmung 110 in der Minute, Herzspitzenstoß 110 in der Minute.

5.0 h. Paraplegie wird dauernd intensiver, Tier sehr stark abgekühlt, kann auch künstlich nicht mehr erwärmt werden. Exitus ohne stürmische Erscheinungen.

Sektion: 2340 g. Gehirn, Darmkanal, Milz, Leber, Nieren und Nebennieren, Lunge und Herz zeigen keine Veränderungen. Aorta wird mit dem Herzen und den Nieren an den Artt. renales hängend in toto herausgenommen. An der aufgeschnittenen Aorta finden sich makroskopisch zweierlei verschiedenartige Veränderungen. In der Aorta ascendens, gegenüber vom Abgang der Art. anonyma drei kleine stecknadelkopfgoße, dicht zusammenliegende, sich etwas über das Niveau erhebende Beete, die zentral eine etwas eingesunkene Delle zeigen und ein wenig blasser als die Umgebung aussehen. Im Gebiete der Thorakal- und Abdominalaorta finden sich solche Beete nicht mehr, dagegen sieht man hier mehrere längliche Stellen die eine etwas blassere Farbe zeigen und gegen die Umgebung den Eindruck einer geringen Niveauverminderung machen.



Tier III.

Genitalorgane: normale Genitalorgane eines jungen weiblichen Tieres, 0 para, in den Ovarien keine alten Follikel und Ablagerungen.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier III 8 Tage. Erhielt in 4 Injektionen 0,1 g $BaCl_2$ in Dosen von 0,025 g = 0,01 g pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 160 g. Bei dem Vorhandensein von Veränderungen des Zirkulationsapparates mäßig starken Grades, die anderseits nicht so hochgradig waren, daß sie unbedingt den Tod herbeiführen mußten, ist es nicht ohne weiteres zu entscheiden, inwieweit diese Veränderungen, inwieweit die toxische Wirkung des $BaCl_2$ oder eine kombinierte oder Wechselwirkung beider für den Tod verantwortlich zu machen sind.

Tier IV.

Kaninchen, männlich, 2900 g.

28. 11. 05. Atmung 160 in der Minute, Herzspitzenstoß 140 in der Minute.

11.45 h. Erhält 0,025 Ba Cl_2, d. h. 0,009 pro kg Gewicht in die rechte Ohrvene. Tier macht sofort nach der Injektion kranken Eindruck, aber keine besonderen Erscheinungen.

4.0 h. Tier hat nicht gefressen, sehr wenig Harn gelassen, normalen Kot entleert, macht kranken Eindruck.

29. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 150 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Tier hat nicht gefressen, macht kranken Eindruck, wird nicht injiziert.

30. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 400 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Tier gesund, hat gut gefressen.

10.45 h. Erhält 0,025 Ba Cl_2 in die linke Ohrvene, gibt sofort einige Schreilaute von sich, sonst gesund. Atmung 160 in der Minute, Herzspitzenstoß 150 in der Minute.

1. 12. 05. Tier gesund, frißt gut, wird nicht injiziert.

2. 12. 05. Tier gesund, frißt gut.
Im Harn von 2×24 Stunden: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.

11.0 h. Erhält 0,025 Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, zeigt danach keine Veränderungen.

1.0 h. Tier zeigt Paraplegie der hinteren Extremitäten, die Paraplegie steigt nach oben.

4.30 h. Tier hat nicht gefressen, hintere Extremitäten völlig, vordere zum Teil paraplegisch. Atmung: 50 in der Minute, stark dyspnoisch, stertorös unter lautem Schnaufen. Herzspitzenstoß nicht zählbar, zum Teil aussetzend, absolute Revolutio cordis, ohne jeden Rhythmus und Unterscheidung zweier Töne.

9.0 h. Tier hat sich etwas erholt, kann sitzen, hat nicht gefressen.

3. 12. 05. Tier gut erholt, frißt gut, zeigt keinerlei Veränderungen mehr; wird nicht injiziert.

4. 12. 05. Im Harn von 24 Stunden: 0 Alb., 0 Ba. Bei der Untersuchung auf Sach. ergibt

1. Fehling — roten Niederschlag,
2. Gärung — 0,5 % Zucker.

Da Gärung wie Reduktion aber sehr spät eintreten, ist die Hauptsache: Glykuronsäure, weniger Sach.

10.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl_2 in die linke Ohrvene, zeigt sofort große Unruhe, entleert Harn und Kot, sonst keine Veränderungen.

12.0 h. Tier zeigt Paraplegie der hinteren Extremitäten.

1.0 h. Paraplegien sind vorüber, Tier läuft umher. Auch im weiteren Verlaufe des Tages keine krankhaften Veränderungen mehr, Tier erholt sich.

5. 12. 05. Tier gesund, frißt gut. Im Harn von 24 Stunden 140 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.

10.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, läßt sofort Harn und Kot, zeigt keine Unruhe, läuft umher, frißt bald wieder.

6. 12. 05.	Tier gesund, frißt gut. Im 24 stündigen Harn: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
10.30 h.	Erhält 0,025 Ba Cl_2 in die linke Ohrvene. Sofort nach der Injektion starke Dyspnoe, Tier fällt zappelnd auf die Seite.
10.33 h.	Tier hat sich schnell erholt, entleert Harn und Kot, hüpft umher.
10.50 h.	Tier macht ganz gesunden Eindruck.
1.0 h.	Tier zeigt völlige Paraplegie der Extremitäten und Stammmuskulatur. Stark dyspnoische Atmung, gibt schnarchende Laute von sich. Im Laufe des Nachmittags nehmen diese Erscheinungen noch zu, so daß es den Eindruck macht, das Tier werde eingehen.
8.0 h.	Tier soweit erholt, daß es sitzen, aber noch nicht laufen kann.
10.0 h.	Tier läuft umher, frißt gut, macht gesunden Eindruck.
7. 12. 05.	Tier frißt gut, macht aber noch etwas apathischen Eindruck. Im Harn von 24 Stunden 300 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Wird nicht injiziert.
8. 12. 05.	Tier gesund, hat sehr viel gefressen. Im Harn von 24 Stunden 720 ccm: 0 Alb., 0 Sach., Ba ?. Auf H Cl-Zusatz wird der Harn n i c h t klar, enthält eine feine, suspendierte Trübung, die auch durch das Filter geht und auf Zusatz von $H_2 SO_4$ in der Kälte wie beim Erhitzen nicht wesentlich verändert wird. Ba SO_4?
11.30 h.	Erhält 0,025 Ba Cl_2 in die linke Ohrvene. Tier zeigt danach keine Unruhe, entleert aber sofort Harn und Kot. Der Kot ist von weicher Konsistenz, ungeformt und flüssigkeitsreich. Beginnende Darmreaktion.
11.45 h.	Tier entleert mehrfach diarrhöischen, graugelblichen, schaumigen Kot.
1.0 h.	Tier liegt auf der Seite, völlige Paraplegie, diarrhöischer, schaumiger Kotabgang.
3.15 h.	Tier etwas erholt. Paraplegie der vorderen Extremitäten behoben, hintere noch völlig gelähmt. Diarrhöe vorüber, Kot wieder geformt, trockener.
8.0 h.	Tier wieder gesund, frißt gut, hüpft umher.
9. 12. 05.	Tier gesund, frißt gut. Wird nicht injiziert.
10. 12. 05.	Tier gesund, frißt gut. Im Harn von 2×24 Stunden 700 ccm: 0 Alb., 0 Sach. Der Harn wird im Porzellanschälchen mit H Cl angesäuert und erwärmt. Der ausfallende Niederschlag, der durch $H_2 SO_4$ nicht verändert wird, wird mit $H_2 O$ vielfach ausgewaschen und bleibt als graues Pulver auf dem Filter zurück. Durch Grünfärbung der Flamme und durch die Anwesenheit der Baryumlinien im Spektrum wird Ba mit Sicherheit nachgewiesen.

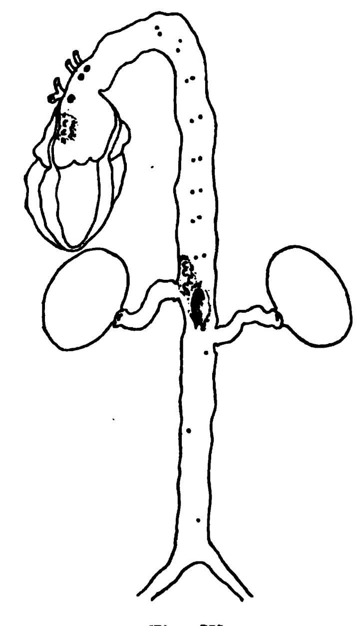
11\. 12. 05. Tier gesund, frißt gut. Im Harn von 24 Stunden 450 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.

12\. 12. 05. Tier gesund, frißt gut. Im Harn von 24 Stunden 450 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.

3.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene. Tier fällt sofort nach der Injektion zappelnd auf die Seite, und unter tiefer Dyspnoe tritt Exitus ein. Atmung und Herzschlag sistieren sofort.

Sektion: Gewicht 2000 g.

Gehirn, Lungen, Leber, Milz, Nieren und Nebennieren ohne Veränderungen.



Tier IV.

Darm, besonders Proc. vermiform. und Endplaque, ohne Veränderungen. Mastdarm enthält festen Kot.

Magen stark gefüllt; Inhalt zeigt keine Blutauflagerung. Magenschleimhaut unverändert, zeigt keine Blutungen.

Herz, linker Ventrikel in Systole, rechter in Diastole. Im Herzbeutel reichlich Flüssigkeit. Endokard, Perikard, Myokard ohne Veränderungen.

Aorta zeigt

1. in der Aorta ascendens, dicht unterhalb der A. anonyma, eine Stelle mit 2 Beeten,
2. zwischen dem 8. und 9. Paare der Artt. intercost. 4 Beete,
3. zwischen dem 9. und 10. Paare der Artt. intercost. ein großes, atheromatöses Beet.

Weiter herunter, ebenso in den Artt. renales, keine Veränderungen.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier IV 8 Tage. Erhielt in 8 Injektionen 0,2 g Ba Cl_2 in Dosen von 0,025 g = 0,009 g pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 900 g. Bei Anwesenheit starker Veränderungen des Zirkulationsapparates dürfen diese als Todesursache anzunehmen sein.

Tier V.

Kaninchen, weiblich, 2450 g.

10\. 7. 06. 5.0 h. Erhält 0,025 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene. Tier anfangs krank und apathisch, frißt später wieder.

11\. 7. 06. 10.30 h. Erhält 0,001 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, 0,015 g Ba Cl_2 subkutan. Tier macht nur Kau- und Schmeckbewegungen.

12\. 7. 06. 10.30 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan; keine Reaktion.

13\. 7. 06. 10.30 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan; keine Reaktion.

14\. 7. 06. 12.45 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene. Tier springt sofort zur Erde, macht wenige unkoordinierte Springbewegungen, tiefe dyspnoische Atmung, geringe Lähmungserscheinungen, die jedoch schnell vorübergehen, doch es macht einen kranken Eindruck.

12.55 h. 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

16\. 7. 06. 6.0 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

17\. 7. 06. 10.20 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

19\. 7. 06. 5.0 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

20\. 7. 06. 5.0 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

24\. 7. 06. 10.0 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion. Tier magert sichtlich ab.

25\. 7. 06. 5.0 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

26\. 7. 06. 10.20 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

27\. 7. 06. 4.10 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die linke Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

28\. 7. 06. 10.0 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

30\. 7. 06. 10.0 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

31\. 7. 06. 10.0 h. Erhält 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan. Tier anfangs gesund.

10.05 h. Zeigt Durchfall, liegt völlig apathisch da mit ganz oberflächlicher Atmung, wie verendend.

11.30 h. Zeigt nur noch schwache Lebenszeichen, erholt sich langsam im Laufe des Tages.

1\. 8. 06. Tier noch zu schwach, wird nicht behandelt.

6\. 8. 06. Nachts unbeobachtet verendet, Gewicht 1040 g.

Sektion. Organe ohne Veränderungen. Cysticerken in Netz und Mesenterium. Leber (Coccidiose), Herz und Aorta ohne Besonderheiten.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier V 21 Tage. Erhielt in 16 Injektionen 0,4 g $BaCl_2$ in Dosen von 0,025 g = 0,0102 g pro kg Gewicht. Es wurde bei diesem Tier jedesmal 0,015 g intravenös und 0,01 g subkutan injiziert. Somit erhielt es intravenös 0,245 g, subkutan 0,165 g $BaCl_2$.

Eine Wirkung der nach der intravenösen folgenden subkutanen Injektion wurde in keinem Falle beobachtet. Gewichtsverlust 1410 g. Bei dem Fehlen jeder pathologisch-anatomischen Veränderungen ist die Todesursache in diesem Falle schwierig festzustellen. Eine akute Vergiftung muß wegen der langen Dauer des Versuches ausgeschlossen werden. Es bliebe nur übrig, daß bei der starken Abmagerung und Kachexie des Tieres plötzlich ein akutes Erlahmen des linken Ventrikels stattgefunden hat, oder daß es auf Grund chronischer Intoxikation zu einer Respirationslähmung gekommen ist.

Tier VI.

Kaninchen, männlich, 2900 g.

10. 7. 06. 5. 05 h. 0,025 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene. Tier zeigt zunächst keine Reaktion, am Abend stellen sich leichte Lähmungen der vorderen und hinteren Extremitäten ein, die sich später wieder verlieren, so daß das Tier wieder frißt.

11. 7. 06. 4.35 h. 0,01 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,015 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

12. 7. 06. 10.35 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene. Tier macht sofort einige intensive Streckzuckungen. An die Erde gesetzt, zappelt es einigemal, fällt zur Seite, richtet sich wieder auf, beginnt dann mit leicht gelähmten Extremitäten zu hüpfen.

10.38 h. Wieder ziemlich normal, erhält dazu 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne weitere Reaktion.

13. 7. 06. 10.35 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan; außer den typischen Kau- und Schmeckbewegungen keine Reaktion.

14. 7. 06. 12.50 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

16. 7. 06. 6. 05 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene. Tier springt sofort nach der Injektion zur Erde, zappelt, fällt um, erholt sich jedoch nach wenigen Sekunden; darauf 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne weitere Reaktion.

17. 7. 06. 10.30 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die linke Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

19. 7. 06. 5.05 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene. Tier zappelt unruhig, an die Erde gesetzt, macht es unkoordinierte Sprungbewegungen, fällt zur Seite, erholt sich aber wieder nach wenigen Sekunden, darauf 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne weitere Reaktion.

20. 7. 06. 5.05 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die linke Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

24. 7. 06. 10.05 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die linke Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

25. 7. 06. 5.05 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

26. 7. 06. 10.30 h. 0,02 $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,005 $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

27. 7. 06. 4.12 h. 0,02 $BaCl_2$ in die linke Ohrvene. Sofort an die Erde gesetzt, macht das Tier ungestüme Sprünge, rennt mit dem Kopfe an die Wand, fällt wie tot zur Seite; tiefe Dyspnoe.

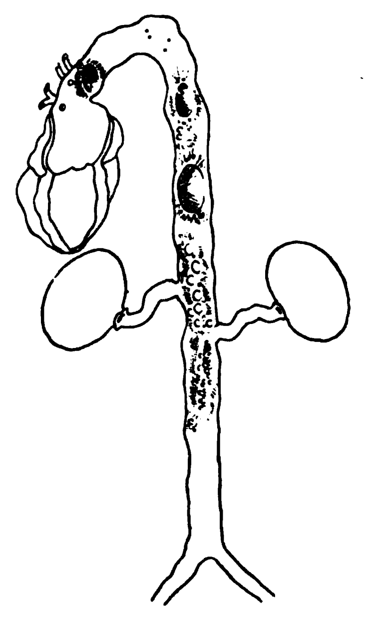
4.14 h. Richtet sich spontan auf, noch tiefe Dyspnoe, Lähmung der hinteren Extremitäten.

4.16 h. Lähmung und Dyspnoe verschwunden, erhält 0,01 $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

28. 7. 06. 10.05 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene. Sofort an die Erde gesetzt, macht das Tier ängstliche Sprünge, rennt mit dem Kopfe gegen die Wand, fällt zur Seite, Dyspnoe, erholt sich

10.07 h. jedoch fast völlig, noch leichte Atemstörung. 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne weitere Reaktion.

30. 7. 06. 10.05 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan; Tier springt mit einem Satze sofort zur Erde, macht heftige Sprünge, zeigt dann geringe Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten und geringe Dyspnoe.



Tier VI.

10.07 h. Tier wieder gesund.

31. 7. 06. 10.05 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan, ohne Reaktion.

1. 8. 06. 10.0 h. 0,015 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, 0,01 g $BaCl_2$ subkutan. An die Erde gesetzt, fällt das Tier sofort auf die Seite, macht gar keine Sprünge mehr, angstvolle Bewegungen der Extremitäten, tonisch-klonische Krämpfe, zum Teil Opisthotonus, tiefe Dyspnoe.

10. 02 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2870 g.

Magen zeigt ein hämorrhagisches Ulkus, die übrigen Organe ohne Veränderungen, bis auf die schwer veränderte Aorta. In dieser finden sich

1. in der Aorta ascendens ein großes, atheromatöses Beet.
2. ein kleineres zwischen dem 3. und 4. Paare der Aa. intercostales,
3. ein kleineres zwischen dem 4. und 5. Paare der Aa. intercostales,
4. ein den ganzen Umfang der Aorta einnehmendes zwischen dem 5. und 7. Paare der Aa. intercostales,
5. ein kleineres auf der Höhe des Abganges der linken Art. renalis.
6. eine Reihe kleinster Beete in der gesamten Bauchaorta.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier VI 22 Tage. Erhielt in 17 Injektionen 0,425 g Ba Cl_2 in Dosen von 0,025 g = 0,009 g pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 30 g. Auch in diesem Falle wurde eine besondere Wirkung der subkutanen Injektionen nicht beobachtet. Bei den sehr starken Veränderungen des Zirkulationsapparates genügen diese vollkommen, um die Todesursache abzugeben.

Tier VII.

Kaninchen, weiblich, 2500 g. Hat am 9. 7. 06. 7 Junge geworfen, die am selben Tage gestorben sind.

10. 7. 06. 5.10 h. 0,025 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene. Tier macht sofort nach der Injektion eine Streckzuckung und ist ohne einen Laut sofort tot.

Sektion: Organe ohne Veränderungen, Untersuchung auf Luftembolie ohne Ergebnis.

Ergebnis: Von einer Behandlungsdauer kann hier eigentlich nicht gesprochen werden, da das Tier VII nach einer einzigen Dosis von 0,025 g Ba Cl_2 = 0,01 g pro kg Gewicht sofort starb. Da Luftembolie ausgeschlossen werden mußte, bleibt zur Erklärung nur die akute Giftwirkung, eventuell mit Respirationslähmung. Hierbei ist möglicherweise in Betracht zu ziehen, daß der Status puerperalis ein prädisponierendes Moment für die akute Wirkung abgegeben hat.

Tier VIII.

Kaninchen, weiblich, 2790 g.

10. 7. 06. 5.15 h. 0,025 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, außer den typischen Kau- und Schmeckbewegungen keine Reaktion, doch ist das Tier apathisch und macht kranken Eindruck.

11. 7. 06. 4.40 h. 0,01 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, 0,015 g Ba Cl_2 subkutan, ohne Reaktion.

12. 7. 06. 10.40 h. 0,015 g Ba Cl_2 in die linke Ohrvene (rechtes Ohr stark ödematös), 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, ohne Reaktion.

13\. 7. 06. 10.40.h. 0.015 g Ba Cl_2 in die linke Ohrvene (rechtes Ohr stark ödematös). Sofort Streckbewegungen, Tier springt zur Erde, macht unkoordinierte Sprungbewegungen, springt an die Wand bis Meterhöhe, fällt dann wie tot zur Seite; nur ganz spärliche, tiefe, schnarchende, dyspnöische Atmung. Darauf künstliche Atmung und Herzmassage.

10.45 h. Kommt wieder zu sich, richtet sich spontan auf, Lähmungen der vorderen und hinteren Extremitäten noch vorhanden.

14\. 7. 06. 1.0 h. 0,015 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, ohne Reaktion.

16\. 7. 06. 6.15 h. 0,015 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, ohne Reaktion.

17\. 7. 06. 10.40 h. 0,015 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, ohne Reaktion.

19\. 7. 06. 5.15 h. 0,015 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl_2 subkutan (an der Einstichstelle vom Tage vorher geringe Nekrose), keine Reaktion.

20\. 7. 06. 5.10 h. 0,015 g Ba Cl_2 in die linke Ohrvene (rechtes Ohr kolossales Ödem), 0,01 g Ba Cl_2 subkutan (noch geringe Nekrose an der Einstichstelle), keine Reaktion.

24\. 7. 06. 10.15 h. 0,015 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene (Ödem abgeschwollen) 0,01 g Ba Cl_2 subkutan (noch geringe Nekrose an der Einstichstelle), keine Reaktion.

25\. 7. 06. 5.10 h. 0,015 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, ohne Reaktion.

26\. 7. 06. 10.40 h. 0,015 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, ohne Reaktion.

27\. 7. 06. 4.20.h 0,015 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, ohne Reaktion.

28\. 7. 06. 10.10 h. 0,02 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene. An die Erde gesetzt, macht das Tier etwas unruhige Sprünge, doch keine Lähmungen und Dyspnoe.

10.12 h. 0,005 g Ba Cl_2 subkutan, ohne Reaktion.

30\. 7. 06. 10.10 h. 0,02 g Ba Cl_2 in die linke Ohrvene, 0,01 g Ba Cl_2 subkutan.

10.12 h. An die Erde gesetzt, ist das Tier zunächst ruhig. Dann plötzlich heftige Sprünge, rennt gegen die Wand, fällt zur Seite, tiefe Dyspnoe.

10.15 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2940 g.

In der Bauchhöhle 6 ccm stark eiweißhaltigen Aszites.

Leber enthält Parasiten.

Milz, Nieren, Nebennieren, Darm, Lungen ohne Veränderungen.

Im Magen kleinste Blutungen.

Uterus gravidus enthält 10 Eikammern.

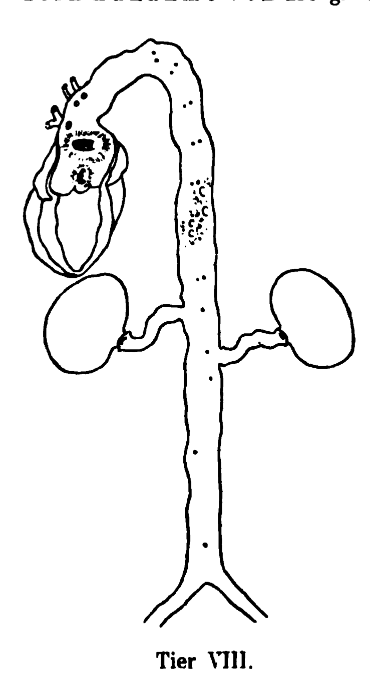
H a r n lebenswarm aufgefangen. Darin läßt sich Ba nachweisen.

H e r z: im Herzbeutel reichlich eiweißhaltige Flüssigkeit.

A o r t a; an 5 bis 6 Stellen herdförmige sklerotische Veränderungen:

1. in der Aorta ascendens zwei kleine sklerotische Beete,
2. ein kleineres in der A. anonyma,
3. drei kleinere zwischen dem 4. bis 7. Paare der Aa. intercostales.

E r g e b n i s: Behandlungsdauer von Tier VIII 20 Tage. Erhielt in 15 Injektionen 0,375 g Ba Cl_2 in Dosen von 0,025 g = 0,009 g pro kg Gewicht. Keine Gewichtsabnahme, sondern Zunahme von 150 g. Dies ist dadurch erklärt, daß das Tier während der Versuchsdauer noch gewachsen ist. Auch in diesem Falle wurde eine besondere Wirkung der subkutanen Injektionen nicht beobachtet. Wenn auch eine Reihe von pathologisch-anatomischen Veränderungen des Zirkulationsapparates gefunden wurden, so erscheint es doch fraglich, ob in diesen bei ihrem verhältnismäßig geringen Umfange die alleinige Todesursache zu erblicken ist oder ob nicht vielmehr die toxische Wirkung des Ba Cl_2 zur Erklärung des Todes mit herangezogen werden muß. Inwieweit die Gravidität die Toleranz des Tieres beeinträchtigt hat, entzieht sich der Beurteilung.



Tier VIII.

Tier IX.

Kaninchen, weiblich, 2350 g.

10. 7. 06. 5.20 h. 0,025 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene. Tier macht sofort nach der Injektion mehrere Zuckungen, schreit einigemal laut auf und verendet.

S e k t i o n: Organe ohne Veränderungen, Untersuchung auf Luftembolie ohne Resultat.

E r g e b n i s: Tier IX starb — ohne eigentliche Behandlungsdauer — nach einer einmaligen Injektion von 0,025 g Ba Cl_2 = 0,0106 g pro kg Gewicht. Bei Ausschluß der Luftembolie muß als Todesursache akute Vergiftung durch Ba Cl_2 angenommen werden.

Chlorbaryum.

Tier Nr.	Zahl d. Injektionen	Gewicht d. Tieres in g	Gewichtsverlust	Dosis in g	Gesamtmenge $BaCl_2$ in g	Dosis pro kg Gewicht in g	Versuchsdauer in Tagen	Aortenveränderungen			
								makroskopisch	chemisch	mikroskopisch	Fett
I	4	2500	250	0,05	0,02	0,02	4	—	nicht untersucht		
II	2	2700	100	0,05	0,01	0,019	2	—	„	„	
III	4	2500	160	0,025	0,01	0,01	8	+	—	+	—
IV	8	2900	900	0,025	0,02	0,009	14	+	—	+	—
V	16	2450	1410	0,025	0,04	0,0102	21	—	—	+	+
VI	17	2900	30	0,025	0,425	0,009	22	+	—	+	+
VII	1	2500	—	0,025	0,025	0,01	1	—	—	—	—
VIII	15	2790	+150	0,025	0,375	0,009	20	+	—	+	+
IX	1	2350	—	0,025	0,025	0,0106	1	—	—	—	—

In der vorstehenden Tabelle können die Versuche mit ihren Resultaten übersichtlich verglichen werden.

Untersuchen wir nun diese 9 Fälle auf die bei ihnen zutage getretene Wirkung des $Ba\,Cl_2$ auf den Zirkulationsapparat, so können die Fälle nicht alle die gleiche Beweiskraft darbieten. Es müssen vielmehr zunächst diejenigen Fälle ausgeschaltet werden, in denen mit Sicherheit die akute Vergiftung durch $Ba\,Cl_2$ die Todesursache abgibt. Dies würde mit Sicherheit anzunehmen sein für Tier VII und Tier IX. Für I und II läßt sich die gleiche Todesursache, wenn auch nicht mit absoluter Gewißheit, so doch mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen. Diese Annahme hat auch insofern eine gewisse Berechtigung, als es sich bei diesen Tieren um diejenigen handelt, die die kürzeste Zeit im Versuche standen. Während Tier VII und IX sofort nach der ersten Injektion starben, dauerte die Behandlung von Tier I und II nur 2 bzw. 4 Tage. Die ersten Veränderungen am Zirkulationsapparat wurden aber erst nach einer längeren Behandlangsdauer von mindestens 8 Tagen gefunden.

Diese Annahme wird weiter dadurch gestützt, daß bei den 4 Tieren (III, IV, VI, VIII), bei denen Veränderungen des Gefäßapparates gefunden wurden, die Schwere der Veränderungen proportional war der Länge der Behandlungsdauer. Die geringsten Veränderungen in Gestalt kleinster Beete fanden sich bei Tier III mit nur achttägiger Behandlungsdauer, die stärksten Veränderungen einer ausgedehnten Atheromatose der gesamten Thorakal- und Abdominalaorta zeigte Tier VI bei einer Behandlungsdauer von 22 Tagen. Hierbei muß allerdings bemerkt werden, daß Tier V trotz einer Behandlungsdauer von 21 Tagen und trotz starker Kachexie (Gewichtsabnahme von 1410 g) keinerlei, weder makroskopische noch mikroskopische, Veränderungen des Zirkulationsapparates aufwies. Eine Erklärung für diesen scheinbar auffallenden Widerspruch kann von mir nur darin gesucht werden, daß, wie bei den Menschen, so auch bei den Tieren, einzelne Individuen vorkommen, die gegen gefäßschädigende Einflüsse sehr unempfindlich sind. Nach Ausschaltung jener 4 durch akute Vergiftung bei zu kurzer Behandlungsdauer gestorbenen Tiere bleiben 5 Tiere übrig, von denen 4 = 80 % bei ihrem Tode eine mehr oder weniger starke Veränderung des Zirkulationsapparates zeigten, die

als Todesursache anzusprechen war. Ich komme demnach auf Grund meiner Tierexperimente zu folgenden Schlußsätzen:

Schlußsätze.

1. Chlorbaryum ruft bei intravenöser Injektion am Kaninchen arterionekrotische Gefäßveränderungen hervor (mikroskopisch-histologische Einzelheiten in Kapitel XII).

2. Solche Gefäßveränderungen wurden gefunden in 100,00 %[1]).

3. Veränderungen in andern Organen sind gering und nicht sicher pathognomonischer Natur.

4. Die klinischen Erscheinungen stimmen mit denen anderer Untersucher überein.

5. Die letale Dosis bei intravenöser Applikation wurde von mir für das Kaninchen zu 0,01 bis 0,02 g pro kg Gewicht ermittelt.

Literatur.

1. Bary, A., Beiträge zur Baryumwirkung. Inaug.-Diss. Dorpat 1888.
2. Boehm, R., Arch. für exp. Path. und Pharm., Bd. 3. 1874.
3. Frommhold-Treu, Über die Beeinflussung der peripherischen Gefäße durch Hautreizmittel und den elektrischen Strom. Inaug.-Diss. Dorpat 1887.
4. Kobert, R., Arbeiten d. Pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. 1. 1888.
5. Derselbe, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl. Stuttgart. 1902—06.
6. Derselbe, Therap. Gaz. f. June. 1887.
7. Mickwitz, C., Vergleichende Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Salze der Alkalien und alkalischen Erden. Inaug.-Diss. Dorpat 1874.
8. Neumann, J., Pflügers Arch., Bd. 36. 1885
9. Paldrock, A., Arbeiten d. Pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. 13. 1896.
10. Ringer, S., und Sainsbury, H., Brit. med. Journ. 1883 Aug. 11.
11. Schedel, H., Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Chlorbaryums. Stuttgart 1903.

[1]) Bei der Aufstellung der Zahl der gefundenen Veränderungen in den Schlußsätzen sind die Ergebnisse aus Kap. XII mitberücksichtigt.

12. Thomson, Über die Beeinflussung der peripherischen Gefäße durch pharmakologische Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.
13. Tidy, Chr. M., Med. Press and Circ. 1868 Nov. 25.

VI. Hydrastin.

Auf der 56. deutschen Naturforscherversammlung am 19. September 1883 in Freiburg machte Schatz auf ein von ihm erprobtes Arzneimittel, die Hydrastis canadensis, aufmerksam, das, in Amerika seit langer Zeit in Gebrauch, sich in Europa noch keinen Eingang verschafft hatte.

Hydrastis canadensis Linné, kanadisches Wasserkraut, gelbes Blutkraut, ist eine zur Familie der Ranunculaceen und zur Gruppe der Helleboreae gehörige Pflanze, die in Nordamerika weit verbreitet ist. Das Rhizom der Pflanze enthält nach Analysen von E. Schmidt und Lerchen: Eiweiß, Zucker, Extraktivstoffe, ein Harz, ein ätherisches Öl, eine nicht näher bekannte Säure, Mekonin, Phytosterin und als wichtigste Substanzen nach E. Schmidt drei Alkaloide: Berberin, Hydrastin und Kanadin. Ein viertes Alkaloid, das Hydrastinin, von dem im folgenden Kapitel zu sprechen sein wird, ist nach A. B. Lyons im Wurzelstock nicht präformiert, sondern entsteht erst artifiziell durch Oxydation des Hydrastin.

Perrins und E. Schmidt fanden im Hydrastisrhizom einen Hydrastingehalt von 1,5%, W. Simonsohn dagegen fand im Mittel nur 1,125%. Nach ihm enthalten die schlechtesten Sorten 0,005 bis 0,006%, die besten 0,213 bis 0,238% Hydrastin.

Das Hydrastin $C_{21}H_{21}NO_6$ wurde nach v. Bunge, dem ich in den folgenden Ausführungen folge, 1851 von Durand in der Wurzel der Hydrastis canadensis entdeckt, doch gelang es ihm nicht, dasselbe als chemisches Individuum zu charakterisieren. Erst Perrins erkannte 1862 seine Alkaloidnatur und stellte das Pikrat desselben in kristallinischem Zustande dar. Bald darauf gewann Mahla die Base in Form weißer, rhombischer Säulen und stellte eine Reihe ihrer Salze her, die wie die meisten Salze des Hydrastin, kolloid sind. 1882 wies Power nach, daß die Kristalle des Hydrastin wasserfrei, farblos und glänzend sind und bei 132° schmelzen, während nach Deichmanns Untersuchungen der Schmelzpunkt des absolut reinen Alkaloids bei 143° liegt. Nach Beckurts[1]) liegt der Schmelzpunkt der reinen Base zwischen 131° bis 132°, sie wird jedoch durch Schmelzen in eine isomere Modifikation übergeführt, die einen um 10° höheren Schmelzpunkt, 141°—142°, besitzt. Das Alkaloid ist geruchlos und schmeckt bitter. Es ist in Wasser und Petrolbenzin fast unlöslich, löslich dagegen in verdünnten

[1]) Nach brieflicher Mitteilung.

Säuren, Chloroform, Äther, Alkohol, Benzol. Die Salze des Hydrastin sind in Wasser leicht löslich. Von den Salzen des Hydrastin ist das Hydrastinum hydrochloricum für die Theraphie am bedeutendsten geworden.

Die chemischen Reaktionen des Hydrastin sind unter Dragendorffs Leitung von v. Hirschhausen genau studiert und von Lyons und Vitali ergänzt worden, auf deren Arbeiten ich verweise.

Die ersten experimentellen Arbeiten über die physiologische Wirkungsweise der Hydrastis canadensis wurden von L. Fellner 1884 angestellt. Seine Untersuchungen wurden ergänzt durch die experimentellen Arbeiten von Shiwopiszeff und Mokejew. Da diesen Arbeiten aber das Extract. fluid. aquos. Hydrast. canadens. zugrunde gelegt war, so gehe ich gleich zu den Arbeiten über, die sich mit der physiologischen Wirkung des Hydrastin beschäftigen.

Bei Kaltblütern (Fröschen) stellt sich die Hydrastinvergiftung unter folgenden Symptomen dar. Zuerst tritt nach den meisten Autoren eine allgemeine erhöhte zentrale Reizbarkeit ein, Bartholow und Slavatinsky sahen vor dieser noch ein Stadium der Depression auftreten. Dann erfolgt eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit mit tonisch-klonischen Zuckungen, die sich zu heftigen tetanischen Krämpfen steigern. Nach dem Stadium der Reizung folgt eine Periode der Lähmung, der nach größerer Dosis der Tod, nach kleinerer Restitution folgen kann.

Die letale Dosis beträgt nach Cerna 33,3 mg pro kg Körpergewicht.

Beim Warmblüter zeigt die Hydrastinvergiftung folgendes Bild. 1,5 mg Hydrastin pro kg Tier ruft nach Serdzeff nur Pulsverlangsamung hervor. Nervöse Symptome treten nach Marfori und Falk erst bei intravenöser Applikation von mindestens 10 mg, entsprechend 50 mg bei subkutaner Darreichung pro kg Tier auf, und zwar Mattigkeit, fibrilläre Muskelzuckungen, Zittern, Bewegungsstörungen und Dyspnoe. Die Temperatur ist nach Serdzeff normal, Cerna beobachtete ein Sinken, Slavatinsky ein Steigen derselben. Bei höherer Dosis fand Falk auch beim Warmblüter gesteigerte Reflexerregbarkeit wie: tonisch-klonische Krämpfe, Tetanus, Dyspnoe mit folgendem Exitus. Nach Mays und Cerna setzen größere Dosen die sensible Erregbarkeit herab.

Auf das Herz wirken kleine Dosen von Hydrastin mit Verlangsamung der Herzaktion infolge zentraler Vagusreizung. Marfori und Cerna sahen zuvor noch eine vorübergehende Pulsbeschleunigung. Nach großen oder wiederholten kleinen Dosen tritt zentrale Vaguslähmung mit konsekutiver Steigerung der Pulsfrequenz ein. Bei intensiver Vergiftung fand Falk stets eine Verlangsamung der Herztätigkeit und Tod durch Herzparalyse. Slavatinsky, Serdzeff und Cerna sind dagegen der Ansicht, daß die Respiration vor der Herzaktion erlahme und das Tier an Erstickung zugrunde gehe.

Die zahlreichen eingehenden Untersuchungen über die Einwirkung des Hydrastin auf den Blutdruck und die peripherischen Gefäße ergaben völlig übereinstimmende Resultate. Nach kleinen Dosen von Hydrastin bei peroraler, subkutaner und intravenöser (0,5 bis 2 mg pro kg Tier) Applikation erfolgt

eine erhebliche Blutdrucksteigerung. Nach mittleren Dosen intravenös (20 mg und mehr pro kg Tier), tritt zunächst eine Blutdrucksteigerung ein, der dann ein Sinken des Blutdrucks folgt. Nach großen toxisch-letalen Dosen ist ein Sinken des Blutdrucks bis unter die Norm zu beobachten.

Das Steigen des Blutdrucks ist die Folge der Kontraktion und dadurch bedingten Verengerung des Lumens der peripherischen Gefäße. Das Sinken des Blutdrucks ist bedingt durch die Dilatation des peripherischen Gefäßsystems, eventuell kombiniert mit der nach großen toxischen Dosen auftretenden Herzschwäche. Über die Ursache dieser Gefäßveränderungen herrscht noch keine vollkommene Klarheit. Marfori, Slavatinsky und Pellacani erblicken hierin eine reizende bzw. lähmende Irritation des vasomotorischen Zentrums, kombiniert mit lokaler Affektion der Gefäßwandungen. Mays bestreitet die Reizung des vasomotorischen Zentrums, während Falk und Serdzeff die direkte Einwirkung des Alkaloids auf die Gefäße negieren. Letztere beiden Forscher wollen nur eine zentrale Wirkung gelten lassen. Diese Anschauung scheint indessen durch die Durchströmungsversuche der italienischen Autoren an isolierten Organen widerlegt, so daß eine zentrale und peripherische Wirkung des Hydrastin anzunehmen ist.

Die Darmperistaltik wird nach Untersuchungen von Cerna durch Hydrastin angeregt, ebenso Speichel und Gallensekretion vermehrt.

Die Pupille wird nach Cerna durch Hydrastin derart beeinflußt, daß anfangs eine Verengerung, später eine Erweiterung derselben stattfindet. Auch Meyer machte die gleiche Beobachtung am Vogelauge mit Hydrastinin, während er die Wirkung des Hydrastin auf die Pupille nicht prüfte.

Die für den Gynäkologen wichtigste Eigenschaft des Hydrastin ist seine Einwirkung auf die Gebärmutter. Nach Untersuchungen von Mays, Fellner, Slavatinsky und Serdzeff sollen nach Darreichungen von 20 bis 30 mg Hydrastin Uteruskontraktionen auftreten. Diese Kontraktionen sollen nach genannten Autoren im Gegensatze zu tetanischen Krämpfen einen rhythmischen Charakter besitzen. Nach Serdzeff ist die Ursache für dieselben in vasomotorischen Einflüssen oder in einer Reizung des in der Medulla oblongata gelegenen Zentrums für die Uterusbewegung zu suchen, während die Muskulatur des Uterus nicht beeinflußt wird. Diese sehr wichtige Wirkungsweise des Hydrastin auf den Uterus ist zwar bisher nicht durch Gegenexperimente in Abrede gestellt, doch liegen in Untersuchungsergebnissen, die von v. Bunge und Kurdinowsky mit Hydrastinin am schwangeren Uterus gesammelt sind, neue Tatsachen vor, die die oben beschriebene Wirkungsweise zum mindesten zweifelhaft er-

scheinen lassen. Meinen eigenen Standpunkt in dieser Frage werde ich an späterer Stelle präzisieren.

Bei länger dauernder Darreichung von Hydrastin konstatierte Marfori eine kumulative Wirkung des Alkaloids.

Die Ausscheidung des Hydrastin aus dem Körper erfolgt nach Untersuchungen von v. Hirschhausen durch die Nieren und den Darm.

Die letale Dosis beträgt nach v. Bunge bei intravenöser Applikation 0,03 g pro kg Tier, die subkutane Dosis ist zehnmal höher.

a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Am Kaltblüter (Frosch) wurden von mir eine Reihe von Versuchen angestellt. Die Ergebnisse, sowohl bezüglich der letalen Dosis als bezüglich der auftretenden Erscheinungen, decken sich so vollkommen mit den Beobachtungen der eingangs erwähnten Autoren, daß auf ihre Wiedergabe verzichtet werden kann.

Von den Warmblütern wurde bezüglich der Pupillenreaktion das Huhn, im übrigen das Kaninchen, und zwar Tiere von 1500 bis 3000 g männlichen und weiblichen Geschlechts, zu den Versuchen benutzt. Als Applikationsweise wurde die intravenöse Injektion gewählt. Es wurde benutzt ein Hydrastinum purissimum cryst. von der Firma Merck-Darmstadt und ein ebensolches von der Firma Riedel-Berlin. Beide Präparate hatten den Schmelzpunkt 131° bis 132°. Außerdem noch ein umgeschmolzenes Hydrastin, ein Originalpräparat von Herrn Professor Dr. Beckurts-Braunschweig, vom Schmelzpunkt 141° bis 142°. Während das erstere ein reines, weißes Pulver ist und sich in Wasser schwer aber klar löst, zeigt das umgeschmolzene Hydrastin eine hellgelbe Farbe, löst sich in Wasser leichter und mit gelblicher Farbe, zeigt auch eine leicht blau-grünliche Fluoreszenz. Nach Beckurts[1]) beruht diese Fluoreszenz nicht auf Abspaltung von Hydrastinin. Pharmakodynamische Differenzen gröberer Art zwischen den beiden Hydrastinen konnten im Tierexperiment nicht wahrgenommen werden, für feinere Unterschei-

[1]) Nach brieflicher Mitteilung.

dungen dürfte die kleine Zahl meiner Experimente mit dem Beckurtsschen Präparate nicht ausreichend sein. Die Darreichung des Hydrastin erfolgte in Gestalt des salzsauren Salzes. Als Stammlösung wurde von dem ersten Präparate eine sterile 0,5 % Lösung, von dem Beckurtsschen Alkaloid eine 1,5 % Lösung verwandt. Das Hydrastin reizt bei intravenöser Applikation, wenn einige Tropfen das perivaskuläre Gewebe treffen, dies weniger, als beim Ba Cl_2 beobachtet wurde. Nicht so häufig wurde Ödem, seltener Thrombose, nur ganz vereinzelt Nekrose der Injektionsstelle beobachtet. Es konnten bis zu 34 Injektionen in dieselbe Vene verabfolgt werden. Die letale Dosis war großen Schwankungen unterworfen. Ein Tier (XV) starb bereits nach einer Dosis von 25 mg, doch mag hier der etwas reichliche Gehalt Na Cl (entstanden beim Neutralisieren der anfangs salzsauren Lösung) etwas dazu beigetragen haben. Zwei Tiere (XXI und XXII) starben nach einer Dosis von 30 mg Hydrastin Beckurts. Diese beiden Tiere waren etwas jünger und von geringerem Gewicht (1750 g), hatten auch nur wenige Injektionen (3 bzw. 4) erhalten, so daß eine Gewöhnung an das Alkaloid noch nicht eingetreten war. Anderseits wurde (von Tier XVI und XVIII) je eine Dosis von 100 mg überstanden, von Tier XVI sogar ohne jede Reaktion. Beide Tiere standen aber fast 2 Monate im Versuche und hatten bereits 32 Injektionen vorher erhalten. Eine exakte Ziffer für die letale Dosis läßt sich aus diesem Grunde nicht ohne weiteres aus meinen Versuchen ableiten. Es zeigte sich vielmehr, daß die individuelle Verschiedenartigkeit der Toleranz gegen Hydrastin eine außerordentlich große war, die weder in einem Abhängigkeitsverhältnis stand zum Gewicht, noch zum Geschlecht, noch anderseits zu dem Druck oder der Geschwindigkeit der Injektion. Die Ursache dieser auffällig großen Toleranzdifferenz konnte nicht aufgefunden werden. Auf der andern Seite konnte mit Sicherheit festgestellt werden, daß eine sehr erhebliche Gewöhnung an das Hydrastin stattfinden kann, nicht muß.

Als Praktiker kann ich hierbei die Erwägung nicht unterdrücken, daß in gleicher Weise wie dem Kaninchen, so auch dem menschlichen Weibe eine außerordentlich große Toleranzdifferenz gegenüber dem Hydrastin zukommen mag, durch die dann die stark divergierende therapeutische Bewertung der Praktiker eine

Erklärung finden könnte. Wenn gegenüber der von v. Bunge für das Kaninchen pro kg Gewicht aufgestellten letalen Dosis von 30 mg 2 Tiere (XVI und XVIII) eine Dosis von 100 mg ertrugen, so kann das wohl nur im Sinne einer Gewöhnung gedeutet werden. Diese Gewöhnung wurde ferner in der eigenartigen Tatsache gefunden, daß die reaktiven Erscheinungen im Anfange der Behandlung meist bereits prompt unter der Injektion auftraten, bei lange vorbehandelten Tieren indessen, selbst bei großen Dosen, erst nach wenigen bis 20 Sekunden. Die sich nach der Injektion darbietenden Erscheinungen waren folgende. Bei kleinen Dosen zeigten sich nur eigenartige Kau- und Schmeckbewegungen sowie lautes Zähneknirschen. Bei größeren Dosen traten Unruhe, Schwanken, Zittern und fibrilläre Muskelzuckungen ein. Dann zeigte sich ein Symptom, das in charakteristischer Weise fast ständig wiederkehrte und das ich in den Protokollen kurz „charakteristische Stellung" genannt habe. Unter fibrillären Zuckungen richtet sich das Tier auf, steht hoch auf aufgerichteten Extremitäten, legt den Kopf opisthotonisch in den Nacken und beginnt in dieser Stellung gewissermaßen zu tanzen, bald vorwärts, bald rückwärts, bald im Kreise herum, bald macht es einen oder mehrere Sprünge und rennt mit dem Kopf gegen die Wand. Darauf treten tonisch-klonische Krämpfe auf, oft unter lautem Schreien. Die tonisch-klonischen Krämpfe steigern sich häufig zu heftigem mehr oder minder lange anhaltendem Tetanus. Dabei besteht Atembeschleunigung und Dyspnoe, häufig lautes stertoröses Atmen. In nicht wenigen Fällen kehrt nach einem besonders tiefen und lauten Atemzuge die Frequenz der Atmung zur Norm zurück, oder aber das Tier geht unter allmählicher Atemverlangsamung zugrunde. Hierbei muß ich mich der Ansicht von Slavatinsky, Serdzeff und Cerna anschließen, dahingehend, daß die Respiration vor der Herzaktion erlahmt. Auch in meinen Fällen konnte ich diese Relation der Respiration zur Herzaktion feststellen und muß ihnen darin beistimmen, daß das Tier an Erstickung zugrunde geht.

Auf das Stadium der Reizung folgt das Stadium der Lähmung. Auch diese verläuft nicht immer unter den gleichen Bedingungen. Im Gegenteil wurde eine große Mannigfaltigkeit der Möglichkeiten beobachtet. Bald trat die Lähmung zuerst an den vorderen, bald

an den hinteren Extremitäten auf, bald befiel sie die ganze Stammmuskulatur. In einzelnen Fällen schien die Muskulatur des den Kopf tragenden Halses besonders stark befallen zu sein. In einer Reihe von Fällen wurde die Beobachtung gemacht, daß die der Injektionsseite entgegengesetzte Seite entweder allein oder jedenfalls stärker und langdauernder gelähmt war, so daß der Schluß nahe lag, hierin den Ausdruck der gekreuzten motorischen Bahnen zu sehen. Diese Annahme ließ sich indessen nicht halten, denn es gelangte ebenso häufig zur Wahrnehmung, daß die Injektionsseite selbst die entweder allein oder stärker und länger gelähmte Seite war. Ebenso wie der Eintritt, so war auch das Verschwinden der Lähmungserscheinungen kein gesetzmäßiges. In den meisten Fällen verschwand die Lähmung zuerst an den vordern und zuletzt an den hintern Extremitäten, doch kamen auch gegenteilige Fälle zur Beobachtung. Daneben zeigten sich Fälle mit allgemeiner Lokalisation. Die Gesamtsumme der reaktiven Erscheinungen trat meist sofort bis spätestens 20 Sekunden nach der Injektion ein. Die Dauer des Reizstadiums ist meist nur kurz, höchstens wenige Minuten, während die Dauer des Stadiums der Lähmungen erheblich länger ist, oft Stunden, ja in einzelnen Fällen länger als 24 Stunden anhaltend.

In seltenen Fällen wurde auch geringer Speichelfluß beobachtet. In einem Falle (XVI) drang dem Tiere nach einer Dosis von 0,09 g Hydrastin, Blut aus Mund und Nase. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß es hier infolge starker Kontraktion und Verengerung der Gefäße zu einer Blutung per rhexin gekommen ist.

Unwillkürlicher Abgang von Harn und Kot wurde nicht beobachtet. In einem Falle (XX) wurde im Darm flüssig-schaumiger Kot, in seltenen Fällen der Darm stark kontrahiert gefunden.

Bezüglich der Wirkung des Hydrastin auf die Pupille wurden Untersuchungen am Auge des Huhns vorgenommen. Ich konnte die Beobachtungen von Cerna und Meyer bestätigen, daß nach lokaler Applikation bei kleinen Dosen eine mehr oder weniger starke Miosis eintritt, die sich wieder ausgleicht, während es bei letalen Dosen zu einer starken Mydriasis kommt.

Auch über die Wirkung des Hydrastin auf die schwangere Gebärmutter konnte ich an einem Tiere (X) Beobachtungen anstellen. Das Tier, das sich am Ende der Trächtigkeit befand,

erhielt drei Dosen von 2,5 mg und zwei Dosen von 5 mg intravenös, ohne daß eine Reaktion auch von seiten der Gebärmutter eintrat. 4 Tage nach der letzten Injektion warf es 8 lebende Junge. Wären die Angaben von May, Fellner, Slavatinsky und Serdzeff richtig, daß Hydrastin Uteruskontraktionen auslöst, so hätten erstens solche zur Beobachtung kommen müssen, sie wurden indessen vermißt. Zweitens hätte das Tier, da es sich am Ende der Trächtigkeit befand — wie die ausgetragenen und gut gedeihenden Jungen zeigten — im Verlaufe dieser 5 Tage oder kurz danach werfen müssen, nicht aber 4 Tage später, um so mehr, als das Tier eine Pluripara war. Und schließlich hätten die Jungen lebensschwach oder tot zur Welt kommen müssen, wenn sie 5 Tage lang unter der Wirkung derartiger Kontraktionen standen, wie dies von mehreren Autoren und auch von mir zum Beispiel beim Hydrastinin beobachtet worden ist.

Aus diesen Gründen kann ich den genannten Autoren nicht zugeben, daß dem Hydrastin eine spezifische, die Gebärmutter kontrahierende Eigenschaft zukomme. Diese Beobachtungen am Tierexperiment stimmen auch überein mit den Erfahrungen der Mehrzahl der Praktiker an der Gebärenden und Schwangeren.

Auch bezüglich der Ausscheidungen des Hydrastin aus dem Körper wurden zahlreiche Untersuchungen vorgenommen. Es wurden zu diesem Zwecke die wesentlichsten Fällungs- und Identitätsreaktionen benutzt, von denen sich die Kaliumpermanganatreaktion (oxydative Spaltung) als am zweckmäßigsten erwies.

In zahlreichen Fällen wurde das Hydrastin im Harn, und zwar sowohl im lebenswarm bei der Sektion aus der Blase entnommenen, wie im täglich aufgefangenen, nachgewiesen.

Das Hydrastin wird also durch die Nieren in unverändertem Zustande ausgeschieden, es tritt im Körper keine Umwandlung in Hydrastinin ein. In gleicher Weise gelang es (Tier XI und XIV), das Hydrastin im Blut, Milz, Nieren und Nebennieren, Gehirn und Rückenmark und der gesamten Muskulatur nachzuweisen, während der Nachweis nicht gelang in der Leber, im Magen und Darm. Herz und Lungen wurden ihrer Kleinheit wegen nicht auf ihren Hydrastingehalt untersucht.

b) Tierversuche.

Tier X.

Weißes Kaninchen, weiblich, 2890 g.

16. 12. 05. 11.30 h. Erhält 0,005 g Hydrastin subkutan; ohne Reaktion.

18. 12. 05. Tier gesund, hat gut gefressen.

10.30 h. Erhält 0,0025 g Hydrastin in die rechte Ohrvene; ohne Reaktion. Harn von 2×24 Stunden 550 ccm enthält 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.

19. 12. 05. Tier gesund, hat gut gefressen.

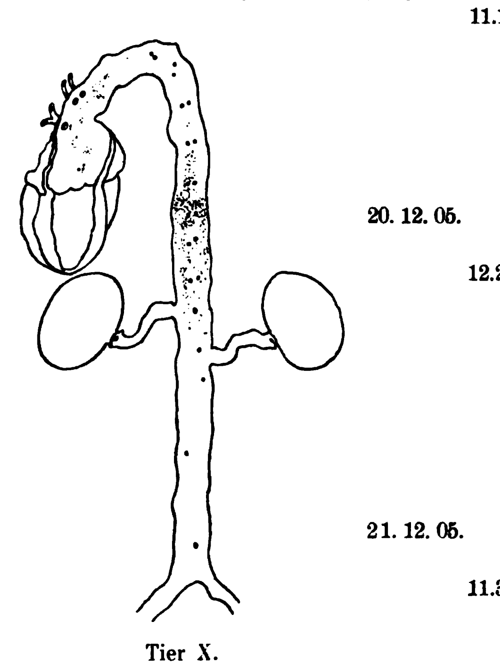
11.10 h. Erhält 0,0025 g Hydrastin in die linke Ohrvene; ohne Reaktion. Harn von 24 Stunden 300 ccm enthält 0 Alb.,0 Sach. 0 Hydrastin.

20. 12. 05. Tier gesund, hat gut gefressen.

12.20 h. Erhält 0,0025 g Hydrastin in die rechte Ohrvene; ohne Reaktion; 0,0025 g Hydrastin subkutan, ohne Reaktion. Im 24 stündigen Harn 200 ccm 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.

21. 12. 05. Tier gesund, hat gut gefressen.

11.30 h. Erhält 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene; ohne Reaktion. Im 24 stündigen Harn 370 ccm 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.



Tier X.

22. 12. 05. Tier gesund, hat gut gefressen.

10.50 h. erhält 0,005 g Hydrastin in die rechte Ohrvene; keine Reaktion. Im 24 stündigen Harn 200 ccm 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.

26. 12. 05. Tier wirft 8 lebende Junge, wird deshalb nicht weiterbehandelt.

17. 5. 06. Tier ist stark abgemagert, macht kranken Eindruck.

18. 5. 06. Liegt auf der Seite, atmet oberflächlich.

19. 5. 06. 7.0 h. p. m. Exitus.

Sektion: Gewicht 2300 g.

Lungen links Bronchopneumonie, rechts Pneumonie.

Herz und Aorta ohne Veränderungen.

Nieren, Milz, Magen, Darm ohne Veränderungen.

Uterus enthält in beiden Hörnern je 4 Eikammern von Haselnußgröße. Rechtes Horn zeigt das Bild der puerperal septischen Entzündung.

Ergebnis: Tier X erhielt in 6 Injektionen innerhalb 6 Tagen 25 mg Hydrastin intravenös, in Dosen von 2,5 bis 5 mg, d. h. 0,869 bis 1,738 mg pro kg Gewicht. Tier stirbt 5 Monate später an einer septischen puerperalen Infektion des Uterus und Pneumonie. Gewichtsverlust 590 g. Das Tier liefert den Beweis für das Fehlen einer spezifischen Wirkung des Hydrastin auf die Gebärmutter (vgl. Beobachtungen am Tierexperiment). An der Aorta wurden makroskopisch keinerlei Veränderungen wahrgenommen. Bei Behandlung derselben mit 5prozentiger Silbernitrat-Lösung zeigten sich fast durch den ganzen Bereich der Aorta feinste, punktförmige Verkalkungsherde, denen das später zu besprechende mikroskopische Bild durchaus entsprach.

Tier XI.

Weißes Kaninchen, weiblich, 2370 g.

Datum	Zeit	
8. 1. 06.	12.30 h.	0,0025 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
9. 1. 06.		Tier gesund, hat gut gefressen.
	12.30 h.	0,005 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
10. 1. 06.		Tier gesund, hat gut gefressen.
	11.30 h.	0,0075 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
12. 1. 06.		Tier gesund, hat gut gefressen.
	5.30 h.	0,010 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
13. 1. 06.		Tier gesund, hat gut gefressen.
	12.30 h.	0,010 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
20. 1. 06.		Tier gesund, hat gut gefressen.
	4.0 h.	p. m. 0,020 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
2. 2. 06.		Tier gesund, hat gut gefressen.
	6.0 h.	p. m. 0,040 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sitzt darauf still im Käfig, macht kranken Eindruck.
	7.0 h.	Frißt wieder.
3. 2. 06.		Tier hat wenig gefressen, macht kranken Eindruck, hat 50 ccm alkalischen Harn entleert: 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.
	6.0 h.	p. m. Tier hat 65 ccm alkalischen Harn entleert: 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin. Behandlung wird ausgesetzt.
20. 2. 06.	4.0 h.	p. m. 0,040 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
	4.30 h.	0,040 Hydrastin in die rechte Ohrvene, bekommt unter der Injektion sehr starke tonisch-klonische bis tetanische Krämpfe,

so daß der Exitus sicher bevorsteht. Es werden daher in extremis sofort die Karotiden freigelegt und eröffnet, sodann das Herz ebenfalls freigelegt und abgetrennt, und etwa 30 ccm Blut gewonnen.

Sektion: Herz und Aorta zeigen keine Veränderungen. Magen: in der Schleimhaut zahlreiche kleinste punktförmige Blutungen. Alle andern Organe ohne jede Veränderungen. Harn: 30 ccm aus der Blase; Hydrastinnachweis negativ. Es werden sodann die Organe des Tieres XI und XIV gemeinsam verarbeitet. Blut: etwa 60 ccm werden mit Alk. abs. extrahiert, filtriert und mit Bleiazetat gefällt. Nach Filtration, Einleiten von H_2S bis zum Ausfallen des Pb als PbS und Filtrieren. Die filtrierte Flüssigkeit wird verdampft. Der Verdampfungsrückstand wird mit H_2O aufgenommen und nun entweder direkt oder nach Ausschütteln mit Benzol-Benzin, Verdampfen und Wiederaufnehmen mit H_2O Hydrastin mit der Kaliumpermanganatreaktion nachzuweisen versucht. Hydrastinnachweis: positiv. Leber: Hydrastin: negativ: Milz: Hydrastin: positiv. Niere und Nebenniere: Hydrastin: positiv. Gehirn und Rückenmark: Hydrastin: positiv. Magen und Darm: Hydrastin: negativ. Gesamte Muskulatur: Hydrastin: positiv. Herz und Lungen: wurden wegen ihrer Kleinheit nicht untersucht.

Ergebnis: Tier XI erhielt in 8 Injektionen innerhalb 43 Tagen 175 mg Hydrastin intravenös, in Dosen von 2,5 bis 40 mg, d. h. 1,55 bis 16,455 mg pro kg Gewicht. Bei der starken Toleranz, die das Tier gegen die ersten Injektionsdosen zeigte, sowie bei dem Fehlen jeder pathologisch-anatomischen Veränderungen und bei dem Nachweis des Alkaloids in fast allen Organsystemen muß als Todesursache akute Vergiftung angesprochen werden.

Tier XII.

Weißes Kaninchen, männlich, 2200 g (borkiges Ekzem der Nase).

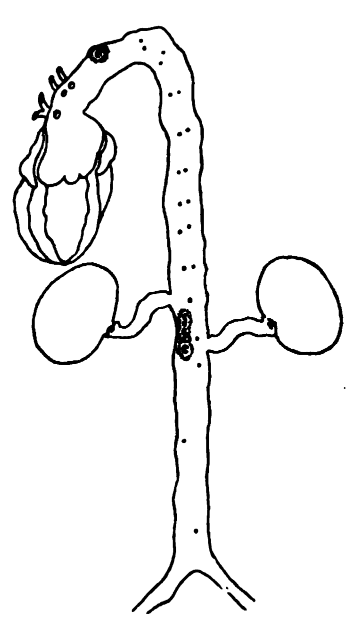
10. 1. 06. 11.30 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
12. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
5.30 h. p. m. 0,01 g Hydrastin in beide Ohrvenen, keine Reaktion.
13. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
12.30 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
19. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
12.30 h. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
20. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
4.0 h. p. m. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
24. 1. 06. Tier macht kranken Eindruck, hat schlecht gefressen. Hintere Extremitäten gelähmt, besonders die rechte, die es zitternd aufhebt.
11.40 h. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, 0,02 g Hydrastin in die rechte Ohrvene (die letzten Tropfen subkutan).

11.45 h. Tier zittert und tanzt, streckt dann die hintern Extremitäten von sich, die auf Berühren intensiv spastisch an den Leib gezogen werden. Opisthotonus bes. der Nackenmuskulatur, starke Dyspnoe. Die Lähmung der hintern Extremitäten geht zum Teil etwas zurück, bleibt jedoch noch deutlich sichtbar bestehen.

25. 1. 06. Lähmungen der hintern Extremitäten stärker, können nicht mehr an den Leib gezogen werden. Auch die vordern Extremitäten leicht gelähmt. Tier kann nicht ruhig liegen, sondern schwankt und zittert.

11.0 h. Wird in agone totchloroformiert.

S e k t i o n : 2000 g. N a s e , S c h n a u z e , A u g e n , K i e f e r von stark borkigem Ekzem bedeckt. Vordere und hintere Extremitäten zum Teil ohne Haare, sehen entzündet und ödematös aus. A o r t a zeigt mehrere kleine bläschenförmige Dellen. Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.


Tier XII.

E r g e b n i s : Tier XII erhielt in 6 Injektionen innerhalb 14 Tagen 150 mg Hydrastin intravenös in Dosen von 5 bis 70 mg, d. h. 2,25 bis 9,009 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 200 g. Der auch spontan sonst eingetretene Tod ist nicht ohne weiteres sicher zu erklären. Die geringen Veränderungen der Aorta genügen hierfür nicht. Es muß daran gedacht werden, ob vielleicht das borkige Ekzem als Todesursache herangezogen werden kann. In größern Kaninchenbeständen verliert man nicht so selten Exemplare an derartigen Ekzemen. Andererseits könnte das Ekzem mit der durch dasselbe hervorgerufenen starken Kachexie als prädisponierendes Moment für die reaktive Giftwirkung des Hydrastins aufgefaßt werden.

Tier XIII.

Weißes Kaninchen, männlich, 1950 g.

8. 1. 06. 12.30 h. 0,0025 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

9\. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
12.30 h. 0,005 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
10\. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
11.30 h. 0,0075 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
12\. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
5.30 h. p. m. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
13\. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
12.30 h. 0,01 g Hydrastin in beide Ohrvenen, keine Reaktion.
19\. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
12.30 h. 0,02 g Hydrastin in die rechte Ohrvene (die letzten Tropfen subkutan) keine Reaktion.
20\. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
4.0 h. p. m. 0,02 g Hydrastin, in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
2\. 2. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
6.15 h. p. m. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene.
6.20 h. Fällt zappelnd um, ohne zu schreien, zeigt Lähmungen der vordern und hintern Extremitäten.
6.25 h. Richtet sich spontan auf, doch sind die Lähmungen noch wahrnehmbar.
7.0 h. Sitzt still im Käfig, macht noch kranken Eindruck.
3\. 2. 06. Tier krank, hat nicht gefressen, wird nicht injiziert. 40 ccm alkalischen Harns wurden zusammen mit 50 ccm Harn von Tier XI in 3 Portionen auf Hydrastin untersucht.
1\. Portion, sauer mit Marki: negativ,
2\. Portion, alkalisch mit Marki: negativ,
3\. Portion, alkalisch mit Kalium permanganat.: negativ.
14\. 2. 06. 12.0 h. 0,06 g Hydrastin in die linke Ohrvene, fällt zappelnd und schreiend um und ist nach wenigen dyspnoischen Atemzügen tot.

Sektion: Gewicht 1780 g.
Herz und Aorta sowie alle übrigen Organe ohne Veränderungen.
Hydrastinnachweis:
1\. im Harn aus der Blase Fluoreszenz: positiv,
2\. im alkohol. Extrakt von 15 ccm Blut: positiv,
3\. im alkohol. Extrakt der Organe: positiv.

Ergebnis: Tier XIII erhielt in 9 Injektionen innerhalb 37 Tagen 175 mg Hydrastin intravenös in Dosen von 2,5 bis 60 mg, d. h. 1,28 bis 30,77 mg pro kg Gewicht. Bei der großen Toleranz, mit der das Tier 40 mg Hydrastin vertrug, und bei dem Fehlen pathologisch-anatomischer Veränderungen muß akute Vergiftung (durch die sehr große Dose von 60 mg) als Todesursache angenommen werden, um so mehr, als sowohl im Blut wie in den Organen und im Harn Hydrastin mühelos nachgewiesen werden konnte.

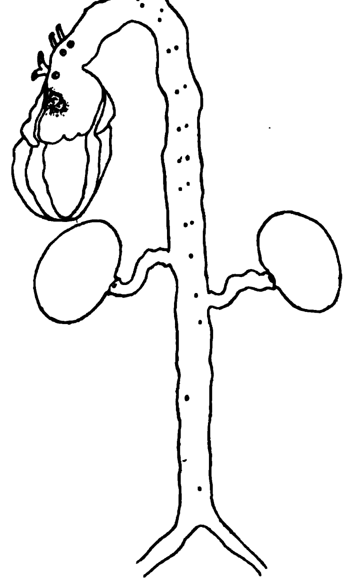
Tier XIV.

Graues Kaninchen, weiblich, 1500 g.

9. 2. 06. 12.0 h. 0,1 g Hydrastin subkutan, keine Reaktion.
12.10 h. 0,1 g Hydrastin subkutan.
12.50 h. Tier macht leichtkranken Eindruck; entleert 40 ccm Harn. Hydrastinnachweis (Marki) negativ.
6.0 h. Tier macht wieder gesunden Eindruck, frißt.

11. 2. 06. Tier völlig gesund, hat gut gefressen. Im Harn 750 ccm Hydrastinnachweis mit Kaliumpermanganat: positiv.

20. 2. 06. 4.0 5 h. p. m. 0,025 g Hydrastin in die linke Ohrvene, Tier fällt sofort zappelnd und schreiend um, starke Dyspnoe, Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten.
4.15 h. Noch etwas Dyspnoe, vordere Extremitäten nicht mehr, hintere noch etwas gelähmt.
4.30 h. Hat sich ziemlich erholt, keine Lähmungen, keine Dyspnoe mehr, hüpft auf Berührung, macht indes noch kranken Eindruck.
4.40 h. 0,025 g Hydrastin in die linke Ohrvene, macht keinen merklichen Eindruck auf das Tier.
5.15 h. Tier zeigt ziemliches Wohlbefinden. 0,025 g Hydrastin in die linke Ohrvene, bekommt unter der Injektion sehr starke tonisch-klonische, zum Teil tetanische Krämpfe, und da der Exitus sicher bevorsteht, werden die Karotiden eröffnet, das Herz freigelegt, abgeschnitten und das Blut aufgefangen.



Tier XIV.

Sektion: Aorta zeigt die Eigentümlichkeit, daß sie sich mit ihrer Querseite nach außen umrollt. Außerdem finden sich zwei kleine, submiliare, bläschenförmige Dellen in der Aorta ascendens. Alle andern Organe ohne Veränderungen. Im Harn aus der Blase 15 ccm Hydrastinnachweis negativ. Die Organe werden zusammen mit denen von Tier XI gemeinsam zwecks Hydrastinnachweis verarbeitet (vgl. Tier XI).

Ergebnis: Tier XIV erhielt in 5 Injektionen innerhalb 11 Tagen 275 mg Hydrastin. Hiervon wurden 200 mg subkutan ohne heftigere Erscheinungen verabreicht. Den Rest von 75 mg erhielt das Tier intravenös, und zwar in 3 Injektionen innerhalb 70 Minuten. Gerade diese kurze Frist, in der die 75 mg verabreicht wurden, scheint hier die Todesursache abgegeben zu haben, denn die ersten zwei Injektionen wurden noch gut vertragen, während die dritte den Tod auslöste. Die geringen Veränderungen in der Aorta können für die Todesursache nicht herangezogen werden. Für die akute Vergiftung spricht auch der Nachweis des Alkaloids in fast allen Organen.

Tier XV.

Graues Kaninchen, weiblich, 2670 g.

Datum	Zeit	
17. 8. 06.	6.25 h.	Erhält 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Kau- und Schmeckbewegungen, sonst keine Reaktion.
18. 8. 06.	10.20 h.	Erhält 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene; keine Reaktion.
20. 8. 06.	10.30 h.	0,0075 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
21. 8. 06.	10.0 h.	0,0075 g ,, ,, ,, ,, ,, ,,
22. 8. 06.	10.0 h.	0,01 g ,, ,, ,, ,, ,, ,,
23. 8. 06.	10.10 h.	0,01 g ,, ,, ,, ,, ,, ,,
24 8. 06.	10.12 h.	0,01 g ,, ,, ,, ,, ,, ,,
29. 8. 06.	3.47 h.	0,01 g ,, ,, ,, ,, ,, ,,
30. 8. 06.	10.15 h.	0,01 g ,, ,, ,, ,, ,, ,,
31. 8. 06.	10.30 h.	0,01 g ,, ,, ,, ,, ,, ,,
1. 9. 06.	12.10 h.	0,01 g ,, ,, ,, ,, ,, ,,
3. 9. 06.	10.25 h.	0,01 g ,, ,, rechte ,, ,, ,,
4. 9. 06.	10.37 h.	0,015 g ,, ,, ,, ,, ,, ,,
5. 9. 06.	10.47 h.	0,015 g ,, ,, linke ,, ,, ,,
6. 9. 06.	11.24 h.	0,02 g ,, ,, rechte ,, ,, ,,
7. 9. 06.	11.17 h.	Erhält 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Sofort tonisch-klonische Krämpfe, Streckzuckungen, tiefe Dyspnoe, Tanzen in charakteristischer Stellung.
	11.19 h.	Reizstadium vorüber, Tier matt.
	11.20 h.	Hüpft umher, frißt.
10. 9. 06.	4.33 h.	0,025 g in die rechte Ohrvene. Während der Injektion starkes Zappeln, sofort intensiv tetanische Krämpfe mit völliger Körpersteifigkeit, tiefe Dyspnoe.
	4.35 h.	Tier hebt spontan den Kopf.
	4.36 h.	Hebt den Vorderkörper, Hinterkörper noch völlig steif.
	4.39 h.	Setzt sich spontan aufrecht, noch starke Dyspnoe.

5.20 h. Gesund, hüpft umher, frißt.

11\. 9. 06. 4.50 h. 0,025 g (neutralisiert mit H Cl und $Na\,CO_3$) in die rechte Ohrvene, sofort stärkster Tetanus, Dyspnoe.

4.52 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2550 g.

Lungen: Bronchopneumonie und Stauung.

Herz: beide Ventrikel stark hypertrophisch und dilatiert.

Aorta sowie Anonyma, Karotiden, Renales usw. ohne Veränderungen.

Leber: Stauung.

Nieren: parenchymatöse Trübung.

Magen und Darm: ohne Veränderungen.

Milz: vergrößert und derb.

Ergebnis: Tier XV erhielt in 18 Injektionen innerhalb 26 Tagen 225 mg Hydrastin in Dosen von 5—25 mg, d. h. 1,87 bis 9,36 mg pro kg Gewicht. Da die geringen Veränderungen in den Organen, wie Bronchopneumonie, Stauung in der Leber und leichte parenchymatöse Nephritis, bei Fehlen jeder Aortenveränderung, zur Erklärung der Todesursache nicht genügen, so muß auch in diesem Falle Tod infolge akuter Vergiftung angenommen werden, und zwar besonders deshalb, weil die zur letzten Injektion verwandte Lösung infolge etwas unvorsichtiger Neutralisation einen ziemlich starken Gehalt $NaCl_2$ zu besitzen schien.

Tier XVI.

Graues Kaninchen, männlich, 2140 g.

17\. 8. 06. 6.30 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
18\. 8. 06. 10.23 h. 0,005 g „ „ „ „ „ „
20\. 8. 06. 10.33 h. 0,0075 g „ „ „ „ „ „
21\. 8. 06. 10.13 h. 0,0075 g „ „ „ „ „ „
22\. 8. 06. 10.02 h. 0,01 g „ „ „ An die Erde gesetzt, beginnt das Tier zu zittern. Dann leichte tonisch-klonische Krämpfe der vorderen Extremitäten, leichter Opisthotonus, besonders der Nackenmuskulatur, etwas beschleunigte Atmung. Charakteristisch ist die Stellung. Tier hat Vorder- und Hinterbeine steif aufgerichtet, so daß es wie auf Zehenspitzen steht, die Nase nach oben gerichtet, und in dieser Stellung tanzt es mit gestreckten Beinen.

10.05 h. Tier wieder gesund.

23\. 8. 06. 10.12 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
24\. 8. 06. 10.14 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „
29\. 8. 06. 3.49 h. 0,01 g „ „ rechte „ „ „
30\. 8. 06. 10.17 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „
31\. 8. 06. 10.32 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „

1. 9. 06. 12.12 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

3. 9. 06. 10.27 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „

4. 9. 06. 10.39 h. 0,015 g „ „ linke „ Sofort tonisch-klonische Krämpfe der Gesamtmuskulatur, besonders des Nackens, charakteristische Stellung.

10.41 h. Tier wieder gesund.

5. 9. 06. 10.49 h. 0,015 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

6. 9. 06. 11. 4 h. 0,02 g „ „ rechte „ Sofort tonisch-klonische Krämpfe, tiefe Dyspnoe.

11. 07 h. Reizstadium vorüber, Tier liegt matt da, nicht gelähmt, noch etwas Dyspnoe.

11.12 h. Versucht zu hüpfen, bleibt aber gleich wieder sitzen, fängt an, laut mit den Zähnen zu knirschen.

11.20 h. Hüpft umher, frißt.

7. 9. 06. 11.21 h. Erhält 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort tonisch-klonische Krämpfe, tiefe Dyspnoe, charakteristische Stellung.

11.23 h. Krämpfe vorbei, Tier liegt mit fliegenden Flanken und gelähmten vorderen und hinteren Extremitäten unbeweglich da.

11.28 h. Zieht spontan die Extremitäten an den Körper und sitzt.

11.30 h. Hüpft umher, macht noch kranken Eindruck.

10. 9. 06. 4. 6 h. Erhält 0,025 g Hydrastin in beide Ohrvenen, zappelt stark während der Injektion. An die Erde gesetzt, alle Extremitäten steif. Kann aber doch sitzen; tiefe Dyspnoe.

4.48 h. Vordere Extremitäten gelähmt.

4.50 h. Beginnt sich zu bewegen.

14. 9. 06. 11.30 h. Erhält 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

15. 9. 06. 5.49 h. Erhält 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sofort charakteristische Stellung, tonisch-klonische Krampfzuckungen, macht wenige Sprünge, dann leichte Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten, tiefe Dyspnoe.

5.55 h. Hüpft umher, sitzt dann aber ganz still, macht noch kranken Eindruck.

17. 9. 06. 11.10 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort tonisch-klonische Krämpfe, wenige Sprünge in charakteristischer Stellung mit steifen Extremitäten, beschleunigte Atmung.

11.11 h. Sitzt wenige Sekunden matt mit fliegenden Flanken; stark beschleunigte Atmung, hüpft dann umher.

18. 9. 06. 11.10 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

19. 9. 06. 11.56 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sofort kurzdauernder Tetanus, fällt in charakteristischer Stellung auf die Seite, Opisthotonus, lautes Stöhnen, tiefe Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung.

11.59 h. Versucht sich aufzurichten, fällt aber wieder um, weil vordere und hintere Extremitäten leicht gelähmt.

12.0 h. Kann sitzen, ist aber noch sehr matt.

12.11 h. Hüpft gesund umher.

20. 9. 06. 11.10 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

21. 9. 06. 10.40 h. 0,05 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Etwas Schwanken und Zittern, Atembeschleunigung. Aber Tier hüpft doch gleich fort, wobei die vorderen Extremitäten leicht gelähmt sind.

22. 9. 06. 10.29 h. 0,05 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

24. 9. 06. 6.27 h. 0,05 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Bekommt nur auf einen Moment Spuren von Zuckungen, hüpft dann fort mit ganz leichter Lähmung der vorderen Extremitäten und etwas Atembeschleunigung.

6.30 h. Hüpft umher, frißt, gesund.

27. 9. 06. 10.51 h. 0,05 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Zeigt einige ganz leichte Schwankungen und etwas Atembeschleunigung, sitzt dann still, etwas krank, da.

10.53 h. Hüpft gesund umher.

28. 9. 06. 12.10 h. 0,06 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sofort Tetanus, fällt auf die Seite, lautes Knirschen, etwas Speichelfluß, tiefe Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe und Opisthotonus.

12.14 h. Richtet sich auf, kann nur angelehnt sitzen, noch leichte Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten, Atembeschleunigung.

12.25 h. Hüpft gesund umher.

29. 9. 06. 4.54 h. 0,06 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sitzt einen Moment still da, dann charakteristische Stellung, Sprünge, Tetanus, fällt auf die Seite, Opisthotonus, tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.

4.56 h. Setzt sich aufrecht hin, matt, Lähmung der vorderen Extremitäten.

5.10 h. Hüpft gesund umher.

3. 10. 06. 4.44 h. 0,07 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sofort ein Sprung in charakteristischer Stellung, Tetanus, fällt auf die Seite, Opisthotonus, Dyspnoe mit lautem Schnarchen und Zähneknirschen, dann tonisch-klonische Zuckungen.

4.45 h. Setzt sich aufrecht, vordere und hintere Extremitäten gelähmt, Atembeschleunigung.

4.50 h. Vordere Extremitäten noch gelähmt, hintere frei.

4.55 h. Hüpft etwas, bleibt dann matt sitzen.

5.28 h. Gesund, frißt.

5. 10. 06. 4.23 h. 0,08 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Sofort charakteristische Stellung, Tetanus, fällt zur Seite, Opisthotonus, Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe in mehreren Attacken, Zähneknirschen, Atembeschleunigung.

4.29 h. Hebt den Kopf, kann nur liegen, vordere und hintere Extremitäten gelähmt, Atembeschleunigung.

4.48 h. Hüpft gesund umher.

8. 10. 06. Tier gesund, im rechten Ohr beginnende Nekrose.

10.53 h. 0,09 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sofort charakteristische Stellung, kein Sprung mehr, fällt zur Seite, ganz kurz Tetanus, aus Maul und Nase kommt etwas Blut (zufällig?), dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe mit starker Atemverlangsamung, lautes Zähneknirschen und Schreien. Nach tieferem Atemzug wird die Atmung wieder freier.

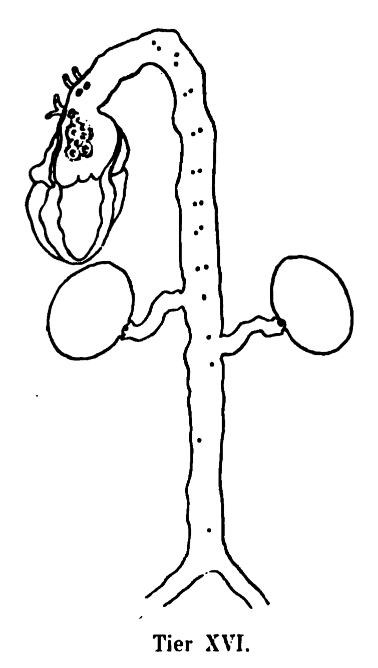
11.0 h. Richtet den Vorderkörper auf, Hinterkörper liegt noch gelähmt auf der Seite.

11.03. h Zieht die Hinterbeine an, diese noch ab und zu gelähmt.

11.05 h. Hüpft gesund umher.

9. 10. 06. 12.05 h. 0,1 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Zuckt bei der Injektion, erhält diese dann schnell, k e i n e Reaktion!

15. 10. 06. 4.30 h. 0,1 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sitzt 10 Sekunden still, dann charakteristische Stellung, Tetanus, fällt zur Seite, Schreien, Zähneknirschen, tiefe Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe und unter allmählicher Verminderung der Atmung.



Tier XVI.

4.35 h. Exitus.

S e k t i o n (lebenswarm): Gewicht 2250 g.

H e r z: Linker Ventrikel in schlaffer Systole, rechter Ventrikel in schlaffer Diastole. Auf der Wand des linken Ventrikels ein großer grauer Fleck (Schwiele).

A o r t a: In der Aorta ascendens 7 größere erhabene Beete bis an die Abgangsstelle der Aorta anonyma reichend. Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae, Pulmonalis ohne Veränderungen.

T h y m u s: von zahlreichen kleinen Blutungen durchsetzt.

L e b e r: vereinzelte Parasiten.

Magen, Darm, Milz, Nieren, Nebennieren, Lungen: ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XVI erhielt in 34 Injektionen innerhalb 60 Tagen 1180 mg Hydrastin in Dosen von 5 bis 100 mg, d. h. 2,34 bis 46,72 mg pro kg Gewicht. In diesen zwei Monaten der Behandlung kam es zu einer Gewichtszunahme von 110 g, die in weiterem Wachstum des Tieres ihre Erklärung findet. Die geringen Veränderungen der Organe, auch der Aorta, dürften zur Erklärung der Todesursache allein nicht ausreichen, so daß auch hier die Vergiftung als Todesursache, wenn nicht ausschließlich, so doch sicher zum Teil mit heranzuziehen ist.

Tier XVII.

Gelbes Kaninchen, weiblich, 2300 g.

17. 8. 06. 6.35 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.
18. 8. 06. 10.26 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.
20. 8. 06. 10.36 h. 0,0075 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.
21. 8. 06. 10.16 h. 0,0075 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.
22. 8. 06. 10.05 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Zittern, leichte tonisch-klonische Krämpfe der vorderen Extremitäten, leichter Opisthotonus, besonders der Nackenmuskulatur, beschleunigte Atmung, charakteristische Stellung.
10.07 h. Tier wieder gesund.
23. 8. 06. 10.14 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
24. 8. 06. 10.16 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „
29. 8. 06. 3.41 h. 0,01 g „ „ rechte „ „ „
30. 8. 06. 10.19 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „
31. 8. 06. 10.34 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „
1. 9. 06. 12.15 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „
3. 9. 06. 10.29 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „
4. 9. 06. 10.43 h. 0,015 g „ „ „ „ „ „
5. 9. 06. 10.51 h. 0,015 g „ „ linke „ „ „
6. 9. 06. 11.52 h. 0,02 g „ „ rechte „ Sofort tonisch-klonische Krämpfe.
11.54 h. Tiefe Dyspnoe, charakteristische Stellung, setzt sich spontan aufrecht.
11.55 h. Hüpft umher, noch krank, ein wenig schwankend beim Sitzen und leichte Atembeschleunigung.
7. 9. 06. 11.31 h. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort tonisch-klonische Krämpfe, charakteristische Stellung, tiefe Dyspnoe.

11.33 h. Krämpfe vorüber, Tier sitzt matt da.
11.36 h. Hüpft umher, frißt.

10. 9. 06. 4.50 h. 0,025 g Hydrastin in die rechte Ohrvene; etwas Zappeln bei der Injektion, sofort starker Tetanus, tiefe Dyspnoe.
4.51 h. Hebt den Kopf, rechtes Hinterbein steif.
4.58 h. Setzt sich spontan auf, noch tiefe Dyspnoe.

14. 9. 06. 11.32 h. 0,025 g Hydrastin in die linke Ohrvene; Tier etwas matt. beschleunigte Atmung, sonst keine Reaktion.

15. 9. 06. 5.54 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene; sofort Schwanken und Zittern, das aber
5.55 h überstanden ist.
5.56 h. Tier hüpft gesund umher.

17. 9. 06. 11.14 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene; nach wenigen Sekunden ruhigen Sitzens plötzliches Schwanken, wenig Zittern, starke Atembeschleunigung, leichte Lähmung mehr der vorderen als der hinteren Extremitäten.
11.15 h. Tier hüpft, legt sich dann, noch krank.

18. 9. 06. 11.20 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

19. 9. 06. 12.05 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, leichtes Schwanken und Angst, etwas Atembeschleunigung, sonst keine Reaktion.
12.05 h. Hüpft fort, legt sich, noch krank.
12.11 h. Hüpft gesund umher.

20. 9. 06. 11.15 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

21. 9. 06. 10.44 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, fällt sofort zur Seite, tonisch-klonische Krämpfe, Opisthotonus, Dyspnoe.
10.45 h. Richtet sich auf, Lähmung der vorderen Extremitäten.
10.46 h. Hüpft umher, Lähmung verschwunden.

22. 9. 06. 10.36 h. 0,05 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort Tetanus, fällt zur Seite, springt dann mit dem Kopf gegen die Wand, fällt zur Seite, tonisch-klonische Krämpfe, starke Dyspnoe.
10.37 h. Versucht, sich aufzurichten, Hinterkörper noch gelähmt.
10.39 h. Hüpft zum ersten Male, noch krank, beschleunigte Atmung.
10.50 h. Hüpft gesund umher.

24. 9. 06. 6.34 h. 0,05 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sitzt wenige Sekunden still, dann charakteristische Stellung, angstvolle Sprünge, fällt zur Seite, tonisch-klonische Krampfzuckungen, Dyspnoe.
6.35 h. Richtet sich auf, sitzt schief nach der rechten Seite, diese gelähmt.
6.37 h. Beginnt etwas zu hüpfen, noch Atembeschleunigung, keine Lähmung mehr.

27. 9. 06. 10.56 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort Zappeln. fällt zur Seite, tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
10.57 h. Tier richtet sich mit dem Vorderkörper auf, Hinterkörper noch gelähmt, Kopf im Nacken, Dyspnoe.

10.58 h. Richtet sich ganz auf, hüpft etwas, noch Atembeschleunigung, sitzt matt.

11.04 h. Hüpft umher, gesund.

11.25 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, ohne weitere Reaktion.

28. 9. 06. 12.19 h. 0,06 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort angstvolle Sprünge und starke tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.

12.20 h. Setzt sich, kann aber den Hinterkörper noch nicht recht in Balance halten, noch gelähmt, auch die vorderen Extremitäten noch leicht gelähmt.

12.25 h. Hüpft umher, gesund.

29. 9. 06. 5.02 h. 0,06 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sitzt erst einen Moment still, dann tonisch-klonische Zuckungen, dann ruhig. Dyspnoe, Lähmung der vorderen Extremitäten.

5.04 h. Hüpft umher, noch Atembeschleunigung.

5.10 h. Hüpft umher, gesund.

3. 10. 06. 4.54 h. 0,07 g Hydrastin in die linke Ohrvene, macht sofort einen Satz in charakteristischer Stellung, fällt auf die Seite, Tetanus, laute Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe.

4.57 h. Richtet sich auf, vordere Extremitäten gelähmt, hintere nicht, Atembeschleunigung.

5.08 h. Hüpft etwas weiter, legt sich.

5.25 h. Hüpft umher, gesund.

5. 10. 06. 4.32 h. 0,08 g Hydrastin in die linke Ohrvene, macht sofort einen Sprung in charakteristischer Stellung, überschlägt sich rückwärts, fällt zur Seite, Tetanus, Opisthotonus, Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung.

4. 37. h. Setzt sich aufrecht, hängt noch auf die linke Seite über, kann die Balance nicht recht halten.

4.39 h. Hüpft etwas weiter, noch krank, Atembeschleunigung, aber keine Lähmung mehr.

4.50 h. Läuft gesund umher.

8. 10. 06. 11.05 h. 0,09 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sitzt 12 Sekunden ruhig, dann charakteristische Stellung, überschlägt sich rückwärts, fällt zur Seite, ganz kurz Tetanus und Opisthotonus, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe, ziemlich lange vergebliche Versuche, sich aufzurichten.

11.14 h. Richtet sich auf, Hinterkörper liegt gelähmt noch zur Seite.

11.15 h. Zieht die Hinterbeine an, vorn noch gelähmt, Atembeschleunigung.

11.25 h. Setzt sich aufrecht, vorn noch etwas gelähmt.

9. 10. 06. 12.10 h. 0,1 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sitzt 20 Sekunden ruhig, dann charakteristische Stellung, überschlägt sich rückwärts, fällt zur Seite, Tetanus, Opisthotonus, Zähneknirschen, Schreien, Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe. Unter allmählichem Geringerwerden der Atmung

12.15 h. Exitus.

Sektion: 2070 g Gewicht.

Herz und Aorta: ohne Veränderung. In der Aorta ascendens und im Arcus vielleicht Spuren gelblicher Streifung. Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae, Pulmonalis: ohne Veränderungen. Desgleichen alle übrigen Organe, nur die Leber zeigt einige Parasiten und bindegewebige Narben am freien Rande.

Ergebnis: Tier XVII erhielt in 33 Injektionen innerhalb 54 Tagen 1075 mg Hydrastin in Dosen von 5,0 bis 100,0 mg, d. h. 2,18 bis 43,48 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 230 g. An der Aorta wurden makroskopisch keine Veränderungen wahrgenommen, ebensowenig zeigten sich solche bei der Behandlung mit 5prozentiger Silbernitratlösung (?), dieselben konnten vielmehr erst mikroskopisch festgestellt werden. Hieraus ergibt sich bereits, daß dieselben für die Beurteilung der Todesursache nicht in Betracht kommen, und da auch die übrigen Organe ohne Veränderungen gefunden wurden, muß als Todesursache chronische Vergiftung angesehen werden.

Tier XVIII.

Weißes Kaninchen, weiblich, 2370 g.

17. 8. 06. 6.40 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion. Kau- und Schmeckbewegungen.

18. 8. 06. 10.29 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

20. 8. 06. 10.39 h. 0,0075 g „ „ „ „ „ „

21. 8. 06. 10.19 h. 0,0075 g „ „ „ „ „ „

22. 8. 06. 10.08 h. 0,01 g „ „ „ „ Zittern, leicht tonisch-klonische Krämpfe der vorderen Extremitäten, Opisthotonus des Nackens, Beschleunigung der Atmung, charakteristische Stellung, in dieser aufgerichteten Stellung hüpft das Tier mit gestreckten Beinen zweimal im Kreise herum.

10.10 h. Tier wieder gesund.

23. 8. 06. 10.16 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

24. 8. 06. 10.18 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „

29. 8. 06. 3.45 h. 0,01 g „ „ rechte „ Zittern, leichte tonisch-klonische Krämpfe des gesamten Körpers und Extremitätenmuskeln, besonders der Nackenmuskeln, charakteristische Stellung.

3.47 h. Tier hüpft umher, gesund.

30. 8. 06. 10.21 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, Tier zeigt einen Moment die charakteristische Stellung und leichtes Zittern der gesamten Muskulatur.

10.22 h. Wieder normal, frißt.

31. 8. 06. 10.36 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

1. 9. 06. 12.18 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „

3. 9. 06. 10.31 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „

4. 9. 06. 10.45 h. 0,015 g „ „ linke „ Tier bekommt sofort leichtes Zittern des ganzen Körpers, das indes nicht intensiv wird.

10.47 h. Wieder normal.

5. 9. 06. 10.53 h. 0,015 g Hydrastin in die linke Ohrvene, Tier bekommt sofort intensives Zittern und krampfartige Zuckungen des ganzen Körpers, charakteristische Stellung, in dieser Rückwärtsrutschen.

10.55 h. Reizstadium vorüber, Tier sitzt etwas matt da.

10.56 h. Hüpft umher, normal.

6. 9. 06. 11.20 h. 0,02 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort intensive, tonisch-klonische Krämpfe, Tier fällt schreiend zur Seite.

11.22 h. Setzt sich spontan auf, Krämpfe vorbei, noch tiefe Dyspnoe.

11.25 h. Hüpft spontan umher, noch etwas krank.

7. 9. 06. 11.37 h. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort intensive tonisch-klonische Krämpfe, charakteristische Stellung, tiefe Dyspnoe, macht plötzlich angstvolle Sätze durch das ganze Zimmer.

11.38 h. Fällt erschöpft zur Seite, schreiend, tiefe Dyspnoe, leichte Streckzuckungen.

11.40 h. Richtet sich spontan auf, noch Lähmung der vorderen Extremitäten und beschleunigte Atmung, Tier sitzt unbeweglich.

11.46 h. Hüpft umher, noch etwas krank.

10. 9. 06. 5.02 h. 0,025 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort auf die Erde gesetzt, starke tonisch-klonische Krämpfe, dann lang anhaltender Tetanus.

5.03 h. Dann wieder weniger starke tonisch-klonische Zuckungen.

5.05 h. hebt den Kopf und versucht vergeblich, sich aufzurichten, vordere Extremitäten ziemlich frei, hintere, besonders die rechte, gelähmt.

5.07 h. Setzt sich spontan auf.

5.10 h. Hüpft weiter, sitzt dann ganz still, noch krank.

14. 9. 06. 11.34 h. 0,03 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Tier sitzt sofort matt da, sehr beschleunigte Atmung.

15. 9. 06. 5.58 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, hüpft ruhig fort.

5.59 h. Bekommt starke Dyspnoe, Schwanken und Zittern.

6.0 h. Starke Beschleunigung der Atmung, Schwanken und Zittern.

17. 9. 06. 11.14 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort intensive Sprünge in charakteristischer Stellung mit steifen Extremitäten, fällt dann zur Seite, starker Tetanus, der sich dann in tonisch-klonische Krämpfe auflöst.

11.17 h. Kann sich aktiv noch nicht aufrichten, wohl aber passiv in Bauchlage gebracht, diese innehalten.

11.28 h. Hüpft umher, aber noch krank.

18. 9. 06. 11.24 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene.

11.25 h. Kolossale unkoordinierte Sprünge, rennt mit dem Kopf gegen die Wände, dann fällt es auf die Seite, tetanische Krampfzuckungen, lautes Schreien, Tetanus löst sich auf in tonisch-klonische Krämpfe, starke Dyspnoe.

11.29 h. Tier kann sich soeben aufrecht setzen, vordere Extremitäten gelähmt, starke Atembeschleunigung.

11.40 h. Hüpft umher, normal.

19. 9. 06. 12.11 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort Zittern und Schwanken, Atembeschleunigung, sitzt matt.

12.17 h. Hüpft etwas, sitzt meist noch matt.

20. 9. 06. 11.30 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, leichtes Schwanken und Zittern, Atembeschleunigung, Tier sitzt matt da.

11.32 h. Hüpft davon, gesund.

21. 9. 06. 10.51 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, fällt sofort zur Seite, für mehrere Sekunden völlig steifer Tetanus, mehrmals Schreien, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.

10.57 h. Richtet sich auf, fällt erst mehrmals auf die linke Seite, ehe es das Gleichgewicht halten kann, linke Seite gelähmt, starke Atembeschleunigung.

11.14 h. Sitzt noch matt da, macht kranken Eindruck.

22. 9. 06. 10.44 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort schwerster Tetanus, fällt zur Seite, tiefe Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krampfzuckungen, Tier dicht vor dem Exitus.

10.49 h. Vergebliche Versuche, sich aufzurichten, Atembeschleunigung.

10.51 h. Richtet sich auf.

11.06 h. Noch Lähmung der vorderen Extremitäten.

11.15 h. Hüpft gesund umher.

24. 9. 06. 6.40 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort bei der Injektion Zappeln, an die Erde gesetzt, charakteristische Stellung, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe, Lähmung der vorderen Extremitäten, Tier bleibt aber sitzen.

6.45 h. Keine Lähmung mehr, hüpft umher, noch geringe Atembeschleunigung.

6.53 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene dazu macht gar keinen Eindruck auf das Tier.

27. 9. 06. 11. 5 h. 0,05 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort Zappeln im Sitzen, tonisch-klonische Krämpfe, dann mehrere angstvolle Sprünge in charakteristischer Stellung, fällt zur Seite, tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.

11.06 h. Lautes Schreien, keine Krämpfe mehr, Dyspnoe.

11.08 h. Richtet sich auf mit dem Vorderkörper, Hinterkörper noch lahm, noch Dyspnoe.
11.10 h. Sitzt, Atembeschleunigung.
12.27 h. 0,06 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort fällt das Tier auf die Seite, tonisch-klonische Krämpfe, Zähneknirschen, lautes Klagen, Opisthotonus, etwas Speichelfluß, Dyspnoe.
12.34 h. Legt sich auf den Bauch, hintere Extremitäten noch gelähmt, ausgestreckt, Atembeschleunigung.
12.49 h. Hüpft umher, gesund.

29. 9. 06. 5.14 h. 0,06 g Hydrastin in die linke Ohrvene, 10 Sekunden sitzt das Tier ruhig, dann Zuckungen, Sprünge, fällt zur Seite, Schreien, Zähneknirschen, Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
5.18 h. Richtet sich auf, sitzt aber noch schief, nicht völlig in Balance, Lähmung der vorderen Extremitäten, Atembeschleunigung.
5.25 h. Hüpft gesund umher.

3. 10. 06. 5. 7 h. 0,07 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, etwa 10 Sekunden sitzt das Tier ruhig, dann ein Satz in charakteristischer Stellung, fällt zur Seite, Tetanus, Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe und Atembeschleunigung.
5.15 h. Richtet sich spontan auf, kann noch nicht recht die Balance halten, hintere Extremitäten etwas, vordere mehr gelähmt, sitzt ganz still.
5.20 h. Hinten keine Lähmung mehr.
5.35 h. Hüpft gesund umher.

5. 10. 06. 4.55 h. 0,08 g Hydrastin in die linke Ohrvene, etwa 10 Sekunden sitzt das Tier ruhig, dann charakteristische Stellung, einen Sprung zur Seite, Tetanus (nur für wenige Sekunden), dann tonisch-klonische Krämpfe mit Zähneknirschen, Schreien, stertoröse Atmung.
5.0 h. Setzt sich auf, Lähmung vorn und hinten, Atembeschleunigung.
5.20 h. Hüpft gesund umher.

8. 10. 06. 11.15 h. 0,09 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, 10 Sekunden sitzt das Tier ruhig, dann charakteristische Stellung, starke Atembeschleunigung, fällt zur Seite, kurz Tetanus und Opisthotonus, dann tonisch-klonische Krämpfe, tiefe Dyspnoe, darauf sehr starke Atemverlangsamung! (dicht vor dem Exitus).
11.35 h. Richtet sich nach vielen vergeblichen Bemühungen auf, vorn noch ganz gelähmt.

9. 10. 06. 12.19 h. 0,1 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sitzt 15 Sekunden still, dann charakteristische Stellung, hoher Satz, fällt zur

Seite, Tetanus, Opisthotonus, tiefe Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe.

12.34 h. Setzt sich auf, sitzt aber noch schief, kann die Balance nicht halten, Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten, vorn noch gelähmt, sitzt still, macht kranken Eindruck.

1.0 h. Zeigt auch vorn keine Lähmung mehr, noch Atembeschleunigung, bewegt sich, macht wenige Hüpfbewegungen, sitzt dann aber wieder still.

15. 10. 06. 4.39 h. 0,1 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, zuckt schon bei der Injektion, macht danach einige Sätze, dann charakteristische Stellung, fällt zur Seite, Tetanus, Zähneknirschen, Schreien, Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe und unter allmählichem Erlöschen der Atmung

4.45 h. Exitus. Gewicht 2360 g.

Sektion: Aorta: ohne Veränderungen, ebenso Anonyma, Karotiden, Pulmonalis, Renales, Iliacae.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen, nur Leber zahlreiche Parasiten.

Ergebnis: Tier XVIII erhielt in 34 Injektionen innerhalb 60 Tagen 1071 mg Hydrastin in Dosen von 5,0 bis 100 mg, d. h. 2,11 bis 42,24 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 100 g. Auch in diesem Falle wurden weder makroskopisch noch mit der Silbermethode Veränderungen der Aorta gefunden. Diese stellte erst das Mikroskop fest. Bei Fehlen sonst jeglicher pathologisch-anatomischer Organveränderungen muß als Todesursache chronische Vergiftung angesehen werden.

Tier XIX.

Graues Kaninchen, männlich, 2000 g.

17. 8. 06. 6.45 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, ohne Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.

18. 8. 06. 10.32 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, ohne Reaktion.

20. 8. 06. 10.42 h. 0,0075 g „ „ „ „ „ „ „

21. 8. 06. 10.22 h. 0,0075 g „ „ „ „ „ „ „

22. 8. 06. 10.11 h. 0,01 g „ „ „ „ „ Zittern, tonisch-klonische Krämpfe, die vorderen Extremitäten gelähmt, Opisthotonus des Nackens, Beschleunigung der Atmung, charakteristische Stellung, Tier richtet sich mehrfach auf den Hinterbeinen auf.

10.14 h. Tier gesund.

23. 8. 06. 10.20 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

24. 8. 06. 10.20 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „ „

29. 8. 06. 3.50 h. 0,01 g „ „ „ rechte „ „ „

30. 8. 06. 10.23 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
31. 8. 06. 10.38 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „ „
1. 9. 06. 12.20 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „ „
3. 9. 06. 10.33 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „ „
4. 9. 06. 10.49 h. 0,015 g „ „ „ „ „ Sofort charakteristische Stellung, intensive tonisch-klonische Krämpfe, plötzlich macht das Tier mehrere hohe Sätze, rennt mit dem Kopf gegen den Ofen, tiefe Dyspnoe.
10.51 h. Tier wird ruhiger, legt sich wieder, Atmung ruhiger, wieder normal.
5. 9. 06. 10.58 h. 0,015 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
6. 9. 06. 11.24 h. 0,02 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, Tier zappelt bei der Injektion, an der Erde sitzt es nur matt und regungslos, beschleunigte Atmung, hüpft aber auf Berührung umher.
7. 9. 06. 11.47 h. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort fällt das Tier, mit schwerem Tetanus zur Seite, tiefste Dyspnoe.
11.48 h. Tetanus löst sich auf in tonisch-klonische Krämpfe, Streckkrämpfe, Opisthotonus besonders der Nackenmuskulatur-tiefe Dyspnoe.
11.58 h. Noch dasselbe.
12. 8 h. Noch dasselbe.
12.12 h. Passiv in sitzende Stellung gebracht, kann das Tier das Vorderteil mit Mühe darin halten, das Hinterteil fällt noch zur Seite, tiefe Dyspnoe.
10. 9. 06. 5.02 h. 0,0125 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, macht auf das Tier keinen Eindruck, hüpft gleich wieder.
14. 9. 06. 11.36 h. 0,03 g Hydrastin in die linke Ohrvene, Tier sitzt matt da, sehr beschleunigte Atmung.
15. 9. 06. 6.05 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort starke tonisch-klonische Krampfzuckungen, dann tetanische Streckkrämpfe in charakteristischer Stellung, alle vier Beine steif gestreckt und Opisthotonus, tiefe Dyspnoe, in dieser Stellung fällt das Tier zur Seite.
6.06 h. Richtet sich spontan auf, leichte Lähmung der hinteren Extremitäten, Tier sitzt matt still.
6.14 h. Beschleunigung der Atmung.
17. 9. 06. 11.28 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort starke tetanische Krämpfe mit starkem Opisthotonus, tiefe Dyspnoe, Zähneknirschen.
11.29 h. Tetanische Krämpfe lösen sich in tonisch-klonische,
11.30 h. Tier setzt sich spontan auf, noch Lähmung der vorderen Extremitäten.
18. 9. 06. 11.34 h, 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort mehrere starke, angstvolle Sprünge, fällt dann zur Seite. Tetanus, tiefe Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krampfzuckungen.

		11.36 h.	Tier setzt sich aufrecht, Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten.
		11.42 h.	Hüpft normal umher.
19.	9. 06.	12.16 h.	0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort Zittern und Schwanken, Atembeschleunigung.
		12.17 h.	Hüpft, sitzt noch matt da.
20.	9. 06.	11.35 h.	0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, leichtes Schwanken, Zittern und Atembeschleunigung, Tier sitzt matt da.
		11.40 h.	Hüpft gesund umher.
21.	9. 06.	11.03 h.	0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort fällt das Tier mit lautem Zähneknirschen auf die Seite, wenige Sekunden völliger Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
		11.04 h.	Richtet sich mit dem Vorderkörper auf, Hinterkörper gelähmt, Atembeschleunigung.
		11.09 h.	Hüpft umher, Lähmung der hinteren Extremitäten vorüber.
22.	9. 06.	10.57 h.	0,05 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, fällt sofort zur Seite, völliger Tetanus und Opisthotonus, dann tonisch-klonische Krämpfe mit lautem Zähneknirschen, tiefe Dyspnoe.
		10.58 h.	Macht vergebliche Versuche, sich aufzurichten.
		11. 1 h.	Richtet sich auf, wobei es indes zunächst noch umfällt.
		11.15 h.	hüpft gesund umher.
24.	9. 06.	6.48 h.	0,05 g Hydrastin in die linke Ohrvene, fällt sofort in charakteristische Stellung, tonisch-klonische Zuckungen, Dyspnoe, Tier bleibt aber sitzen, Lähmung der vorderen Extremitäten.
		6.49 h.	Krämpfe vorüber, doch lassen sie sich in abortiver Form auslösen, Atembeschleunigung.
		6.52 h.	Keine Lähmung mehr, doch Atembeschleunigung.
27.	9. 06.	11.14 h.	0,05 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort charakteristische Stellung, fällt zur Seite, Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
		11.17 h.	Setzt sich auf, Atembeschleunigung, sitzt matt.
28.	9. 06.	11.37 h.	0,06 g Hydrastin in die linke Ohrvene, fällt sofort auf die Seite, starker Tetanus und Opisthotonus, lautes Knirschen, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
		12.40 h.	Richtet sich auf, noch krank, Atembeschleunigung, keine Lähmung.
29.	9. 06.	5.28 h.	0,06 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort charakteristische Stellung, fällt zur Seite, Tetanus, Opisthotonus, Schreien, Zähneknirschen, Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe.
		5.32 h.	Setzt sich aufrecht, matt, noch Lähmung der vorderen Extremitäten, Atembeschleunigung.
		5.40 h.	Hüpft gesund umher.
3.	10. 06.	5.21 h.	0,07 g Hydrastin in die linke Ohrvene, fällt sofort in charakteristischer Stellung ohne Sprünge zur Seite, Tetanus,

Dyspnoe mit lautem Knirschen, dann tonisch-klonische Krämpfe.

5.31 h. Setzt sich spontan auf, hintere und vordere Extremitäten gelähmt, Atembeschleunigung.

5.36 h. Keine Lähmung mehr, sitzt aber noch krank da.

5. 10. 06. 4.38 h. 0,08 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort ein hoher Sprung in charakteristischer Stellung, fällt dann zur Seite, für Sekunden Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe mit Zähneknirschen und lauter, stertoröser Atmung.

4.55 h. Richtet sich auf, kann aber den Hinterkörper noch nicht mitnehmen.

4.57 h. Hinten keine Lähmung mehr, vorn wenig, Atembeschleunigung.

5.10 h. Hüpft gesund umher.

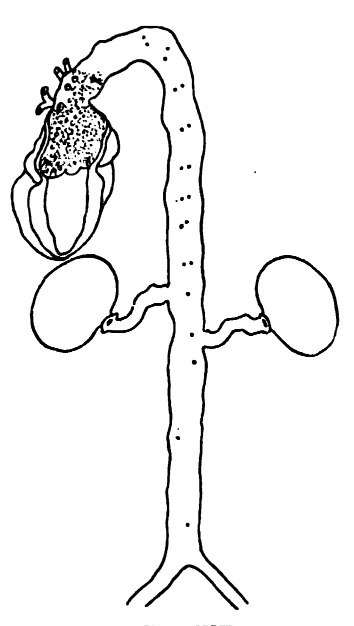
8. 10. 06. 11.40 h. 0,09 g Hydrastin in die linke Ohrvene, erst ruhig, dann charakteristische Stellung, Tetanus und Opisthotonus, fällt zur Seite, tiefe Dyspnoe mit stark erschwerter Inspiration, Schreien, dann tonisch-klonische Krämpfe.

11.53 h. Exitus.

S e k t i o n: Gewicht 2050 g.

Abdomen frei von Flüssigkeit. Dünndarm in etwa einem Fünftel der ganzen Ausdehnung stark kontrahiert.

A o r t a: Aorta ascendens zeigt beim Aufschneiden deutlichen Mangel an Elastizität, sie ist starr.



Tier XIX.

Der aufsteigende Teil zeigt sich bis in den Arcus übersät mit zahllosen gelblichweißen, kleinen Dellen, deren zentrale Einsenkung mit der Lupe deutlich zu erkennen ist. Diese Dellen gehen stellenweise noch auf den Muskelring der Aortenklappen über, während die Klappen selbst unverändert sind. Der Muskelring scheint hierdurch an Kontraktions- und Retraktionsfähigkeit eingebüßt zu haben.

An der Rückseite der Aortenwand, am obersten Rande der noch vom Perikard bedeckten Aorta ascendens befinden sich zahlreiche diffus verbreitete, kleinste, unterstecknadelkopfgroße schwarze Stippchen (Pigment?) und Pünktchen, die hier und da konfluieren.

Aorta in ihrem weiteren Verlaufe ohne Veränderungen, ebenso Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae, Pulmonalis.

Magen: im Fundusteile eine stecknadelkopfgroße frische, hellrote Hämorrhagie ohne Substanzverlust.

Leber: Parasiten, bindegewebige Narben. Alle andern Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XIX erhielt in 32 Injektionen innerhalb 53 Tagen 968 mg Hydrastin in Dosen von 5,0 bis 90 mg, d. h. 2,5 bis 45,0 mg pro kg Gewicht. Kein Gewichtsverlust, sondern Zunahme um 50 g infolge Körperwachstums. Die geringgradigen Veränderungen der Aorta wie das Fehlen weiterer Organveränderungen lassen für die Beurteilung der Todesursache nur die chronische Hydrastinvergiftung zu.

Tier XX.

Graues Kaninchen, weiblich, 2000 g.

12. 2. 07. 6.35 h. 0,015 g Hydrastin B[1]) in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

14. 2. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

6.55 h. 0,0225 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, Tier zappelt etwas bei der Injektion, an die Erde gesetzt, macht es kranken Eindruck, zeigt leichte Atembeschleunigung, hebt den Kopf unter leichtem Zittern.

7.0 h. Sitzt noch etwas matt da.

7.10 h. Hüpft umher, frißt.

15. 2. 07. Tier gesund, hat gut gefressen. 100 ccm Harn in 24 Stunden: Hydrastinnachweis negativ.

12.50 h. 0,0225 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, Tier zappelt schon bei der Injektion, sitzt krank an der Erde, geringes Zittern des Kopfes und etwas Atembeschleunigung.

12.55 h. Tier wieder normal.

16. 2. 07. 11.30 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, wenige Sekunden danach hebt das Tier unter Zittern den Kopf, streckt die Vorderbeine, beginnt leicht zitternd tanzende Sprünge, Atembeschleunigung.

11.35 h. Tier liegt wieder ruhig da, macht kranken Eindruck.

18. 2. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

1.30 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, ohne Reaktion. Tier gesund, hat gut gefressen.

21. 2. 07. 5.40 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, sofort unter der Injektion Zappeln, Tier wird völlig steif, liegt auf der Seite, Atembeschleunigung, nach wenig Sekunden richtet es sich auf, hintere Extremitäten gelähmt.

6.0 h. Hüpft gesund umher.

[1]) Hydrastin B. = Umgeschmolzenes Hydrastin Beckurts mit dem Schmelzpunkt 141°—142°.

7. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

5.37 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, unter der Injektion Zappeln, Tier wird steif, liegt auf einer Seite, nach 30 Sekunden richtet es den Kopf auf, Atembeschleunigung.

5.39 h. Tier setzt sich, vordere Extremitäten mehr, hintere weniger gelähmt.

5.48 h. Tier wieder normal.

9. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

12.05 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, nach wenigen Sekunden Tetanus, der sich in tonisch-klonische Krämpfe auflöst, Tier liegt auf der Seite, nach 30 Sekunden hebt es den Kopf, nach 50 Sekunden richtet es sich auf.

12.10 h. Hüpft umher.

11. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

12.44 h. 0,045 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung.

12.50 h. Setzt sich aufrecht.

12. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

6.0 h. 0,045 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Kau- und Schmeckbewegungen, Zittern, Atembeschleunigung (kein Tetanus).

6.10 h. Hüpft umher, gesund.

13. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

5.0 h. 0,045 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Kau- und Schmeckbewegungen, Zittern, Atembeschleunigung (kein Tetanus und Krämpfe).

14. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

12.30 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, sofort Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe, nach wenigen Sekunden erholt, setzt sich aufrecht, erhält dann 0,015 g Hydrastin B in dieselbe Ohrvene, ohne weitere Reaktion.

12.35 h. Hüpft umher, gesund.

19. 3. 07. Tier gesund, gut erholt.

11.10 h. 0,015 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, sofort Kau- und Schmeckbewegungen, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung, Zähneknirschen.

11.18 h. Hebt den Kopf.

11.29 h. Setzt sich aufrecht.

11.40 h. Hüpft umher, macht noch kranken Eindruck.

20. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

11.18 h. 0,045 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, nach wenigen Sekunden Kau- und Schmeckbewegungen, Tetanus, Atembeschleunigung, tonisch-klonische Krämpfe.

11.25 h. Setzt sich aufrecht.

11.40 h. Hüpft umher, gesund.

21. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.
1.05 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, sofort Zappeln, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung.
1.10 h. Setzt sich. Erhält 0,015 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, ohne Reaktion.
1.24 h. Hüpft umher, gesund.
23. 3. 07. 11.0 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, sofort Zappeln. fällt zur Seite, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe nur für Sekunden; Tier hüpft gleich umher, darauf in dieselbe Vene noch 0,030 g Hydrastin B, ohne weitere Reaktion.
25. 3. 07. 5.48 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, sofort Zappeln, Tier fällt steif zur Seite, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung, starkes Zähneknirschen und Schreien.
5.53 h. Tier setzt sich aufrecht.
6.05 h. 0,030 g Hydrastin B in dieselbe Vene, ohne Reaktion.
31. 3. 07. Morgens tot aufgefunden.

Sektion: Gewicht 1050 g.

Aorta: ohne Veränderungen, ebenso Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae, Pulmonalis. Alle übrigen Organe ohne Veränderungen bis auf

Leber, die von Parasiten durchsetzt ist, und

Gallenblase: Hydrops.

Darm enthält flüssig-schaumigen Kot.

Ergebnis: Tier XX erhielt in 17 Injektionen innerhalb 48 Tagen 645 mg Hydrastin Beckurts in Dosen von 15,0 bis 60,0 mg, d. h. 7,50 bis 30,0 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 950 g. Bei dem Fehlen schwerer anatomischer Veränderungen sowohl der Aorta, und zwar makroskopisch wie mikroskopisch, wie der übrigen Organe muß chronische Hydrastinvergiftung als Todesursache angenommen werden.

Tier XXI.

Graues Kaninchen, weiblich, 1750 g (borkiges Ekzem der Nase).

21. 2. 07. 6.0 h. 0,015 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, schreit und zappelt, leichtes Zittern und Streckbewegungen, nach wenigen Sekunden Tier wieder normal.
7. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.
5.43 h. 0,027 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, Schreien, Zappeln, nach 10 Sekunden charakteristische Stellung, Tier fällt zur Seite, für Sekunden Tetanus, der sich dann auflöst in tonisch-klonische Krämpfe (Tier dicht vor dem Exitus).
5.48 h. Hebt den Kopf, Sitzen noch nicht möglich.
5.51 h. Tier setzt sich, Hinterbeine wenig, Vorderbeine stärker gelähmt.

5.59 h. Bekommt bei schwankendem Sitzen noch einige Krampfzuckungen, Tier sehr schwach, auf die Seite gelegt, hält es Seitenlage inne.

6.03 h. Richtet sich wieder auf.

6.15 h. Fällt wieder zur Seite, Tier sehr matt, Atembeschleunigung (scheint zu Ende zu gehen).

6.19 h. Setzt sich wieder aufrecht, Lähmungen nicht mehr so stark, kann aber noch nicht hüpfen, weil zu matt.

9. 3. 07. Wurde einen Tag ausgesetzt.

12.20 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Zappeln während der Injektion; an die Erde gesetzt, charakteristische Stellung, dann Atembeschleunigung, fällt zur Seite, Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe und Atemverlangsamung.

12.25 h. Tier richtet sich auf, noch sehr matt.

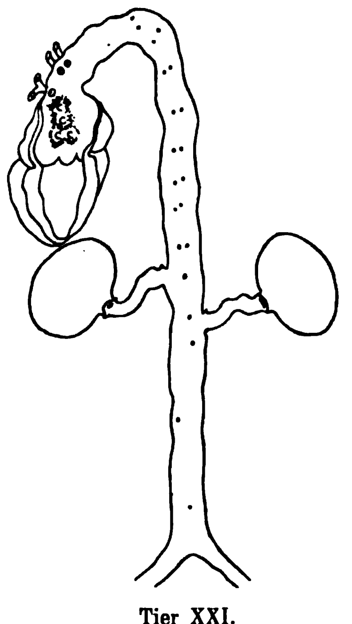
11. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

12.50 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Zappeln und Schreien unter der Injektion, lebhafte Kau- und Schmeckbewegungen, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, Zittern, Atembeschleunigung.

12.55 h. Richtet sich auf, macht kranken Eindruck.

1.0 h. Hüpft umher, gesund.

Abends Exitus, unbeobachtet.



Tier XXI.

Sektion: Aorta zeigt im aufsteigenden Ast vier kleine sklerotische Beete.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen. Im Harn aus der Blase 18 ccm wird Hydrastin mit Kaliumpermanganat nachgewiesen.

Ergebnis: Tier XXI erhielt in 4 Injektionen innerhalb 19 Tagen 102 mg Hydrastin Beckurts in Dosen von 15,0 bis 30,0 mg, d. h. 8,82 bis 17,64 mg pro kg Gewicht. Da die Veränderungen in der Aorta zu geringgradig sind und sonstige anatomische Organveränderungen fehlen,

muß als Todesursache chronische Hydrastinvergiftung angenommen werden. Inwieweit das nicht allzu ausgedehnte borkige Ekzem der Nase den Tod mit verschuldet hat, entzieht sich der Beurteilung.

Tier XXII.

Blaugraues Kaninchen, männlich, 1750 g (borkiges Ekzem der Nase).

21. 2. 07. 6. 5 h. 0,015 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, Schreien und Zittern, Kau- und Schmeckbewegungen, nach wenigen Sekunden Tier wieder normal.

7. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

5.51 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, starke Kau- und Schmeckbewegungen, Schreien und Zappeln, Atembeschleunigung, sofort Tetanus mit Nackenstarre für wenige Sekunden, dann tonisch-klonische Krämpfe, etwas Speichelfluß, Schreien (dicht vor dem Exitus).

5.59 h. Hebt den Kopf, Aufrichten noch nicht möglich.

6.03 h. Richtet sich auf, fällt aber wieder zur Seite.

6.04 h. Richtet sich auf, Vorderbeine stärker, Hinterbeine weniger gelähmt.

6.22 h. Tier vorn noch gelähmt, hüpft aber, im übrigen noch schwach und matt.

9. 3. 07. 12.15 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Zappeln unter der Injektion, an die Erde gesetzt, Kau- und Schmeckbewegungen, charakteristische Stellung, Atembeschleunigung, dann Tetanus mit Nackenstarre, tonisch-klonische Krämpfe, Schreien, Atemverlangsamung.

12.19 h. Unter stetiger Atemverlangsamung Exitus.

Sektion: Aorta: makroskopisch sowie alle übrigen Organe ohne Veränderungen. Mikroskopisch wurde allerdings in der Aorta, und zwar in allen Schichten, geringe, aber deutlich wahrnehmbare fettige Degeneration gefunden.

Ergebnis: Tier XXII erhielt in 3 Injektionen innerhalb 17 Tagen 75 mg Hydrastin Beckurts in Dosen von 15,0 bis 30,0 mg, d. h. 8,32 bis 17,64 mg pro kg Gewicht. Bei dem Fehlen bedeutenderer anatomischer Veränderungen muß Hydrastinvergiftung als Todesursache angenommen werden.

Eine übersichtliche Vergleichung der Versuchsresultate dieser Serie ist in der folgenden Tabelle gegeben.

Schlußsätze.

1. Hydrastin ruft beim Kaninchen bei intravenöser Applikation arterionekrotische Gefäßveränderungen hervor.

Hydrastin.

Tier Nr.	Zahl d. Injektionen	Gewicht d. Tieres i. g	Gewichtsverlust	Dosis i. mg	Gesamtmenge Hydrastin in mg	Dosis pro kg i. mg	Versuchsdauer in Tagen	Aortenveränderungen makroskopisch	Aortenveränderungen chemisch	Aortenveränderungen mikroskopisch	Aortenveränderungen Fett
X	6	2890	590	2,5— 5,0	25	0,87— 1,74	6	—	+	+	—
XI	8	2370	—	2,5—40,0	175	1,55—16,46	43	—			
XII	6	2200	200	5,0—40,0	105	2,25— 9,01	14	+	—	+	
XIII	9	1950	170	2,5—60,0	175	1,28—30,77	37	—	—	—	
XIV	5	1500	—	intravenös 25,0— subkutan 100,0	275	intravenös 16,66— subkutan 66,66	11	+	—	+	
XV	18	2670	120	5,0—25,0	225	1,87— 9,36	26	—	—	—	—
XVI	34	2140	+110	5,0—100,0	1180	2,34—46,72	60	+	—	+	+
XVII	33	2300	230	5,0—100,0	1075	2,18—43,48	54	—	—	+	+
XVIII	34	2370	100	5,0—100,0	1071	2,11—42,24	60	—	—	+	+
XIX	32	2000	+50	5,0— 90,0	968	2,5 —45,0	53	+	—	+	+
XX	17	2000	950	15,0— 60,0	645	7,5 —30,0	48	—	—	—	—
XXI	4	1750	—	15,0— 30,0	102	8,82—17,64	19	+	—	+	—
XXII	3	1750	—	15,0— 30,0	75	8,82—17,64	17	—	—	—	+

2. Solche Veränderungen treten auf in über 69,23% der Fälle.

3. Die von v. Bunge aufgestellte letale Dosis beträgt 30 mg pro kg Tier. Indessen scheint eine Gewöhnung aufzutreten.

4. Die klinischen Beobachtungen des Verf. decken sich mit denen der Voruntersucher. Der Tod bei der Hydrastinvergiftung erfolgt durch Erstickung.

5. Die geringen Veränderungen in andern Organen entbehren pathognomonischer Bedeutung.

6. Es gelang der Nachweis des Hydrastin in Milz, Nieren und Nebennieren, Gehirn und Rückenmark; er gelang nicht in Leber, Magen und Darm; er unterblieb in Herz und Lungen.

Literatur.

Die Literatur zu Kap. VI. Hydrastin und Kap. VII Hydrastinin ist bis zum Jahre 1895 erschöpfend zusammengestellt bei:

1. v. Bunge, K., Zur Kenntnis der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide in: Arbeiten d. pharm. Inst. zu Dorpat 1895.

Außer den dort zusammengestellten Literaturangaben ist noch zu berücksichtigen:

2. Kehrer, E., Arch. f. Gyn. 1907. Bd. 81 S. 160.
3. Kurdinowsky, E. M., Arch. f. Gyn. 1904. Bd. 73 S. 425.
4. Derselbe, Engelmann's Arch. f. Phys. 1904. Suppl.-Bd. S. 322.
5. Meyer, H., Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1893. Bd. 32 S. 101.

VII. Hydrastinin.

Während die Entdeckung des Hydrastins bereits 1851 Durand gelang, gingen fast vier Jahrzehnte darüber hin, bis 1886 F. B. Power in der Wurzel der Hydrastis canadensis einen neuen Stoff entdeckte, der sich zunächst durch eine starke Fluoreszenz auszeichnete, und den er für ein Oxydat des Hydrastin hielt. Diese Zeitdifferenz in der Auffindung dieser beiden verwandten Stoffe war verständlich durch die Annahme Lyons, daß dieser zweite

neue Stoff — das Hydrastinin — in dem Rhizom nicht präformiert sei, sondern erst durch Oxydation des Hydrastin entstehe, eine Annahme, die heute allgemein akzeptiert ist. Will und Freund untersuchten diesen neuen Körper genauer, bestätigten die Annahme Powers, daß er ein Oxydationsprodukt des Hydrastin sei, und nannten ihn Hydrastinin. Das Hydrastinin hat die Formel $C_{11} H_{13} NO_3$ und wird aus dem Hydrastin gewonnen durch Behandeln mit oxydierenden Substanzen, wobei es in Opiansäure und Hydrastinin zerfällt.

Das Hydrastinin ist eine Base, die in reinem Zustande vollkommen weiß und kristallinisch ist und bei 116 bis 117° schmilzt. Längere Zeit auf 100° erhitzt, erweicht sie zu einer zähen, braun gefärbten Flüssigkeit. Das Hydrastinin ist in Alkohol, Äther und Chloroform leicht löslich, schwerer in warmem Wasser.

Beim Kochen mit Kalilauge zerfällt es in zwei neue Körper, das Hydrohydrastinin und das Oxyhydrastinin, bezüglich deren ich auf die Arbeit von W. Kramm verweisen muß.

Das Hydrastinin bildet eine große Reihe von Salzen, von denen das wichtigste das Hydrastininum hydrochloricum ist. Dieses Salz ist bisher allen pharmakologischen Untersuchungen wie therapeutischen Versuchen und so auch meinen folgenden Untersuchungen zugrunde gelegt. Das salzsaure Hydrastinin hat die Formel $C_{11} H_{11} NO_2 . HCl$, kristallisiert in schwach gelblich gefärbten Nadeln von intensiv bitterem Geschmack und schmilzt bei 205 bis 208° unter Zersetzung. Es ist in Alkohol und Wasser vollkommen löslich. Die wässerige Lösung ist gelb gefärbt, zeigt intensiv blaue Fluoreszenz, reagiert neutral und ist optisch aktiv.

Die Reaktionen des Hydrastinin sind von Vitali und v. Bunge genauer studiert worden, auf deren Arbeiten ich hierüber verweise.

Die ersten experimentellen Arbeiten über das Hydrastinin stammen von Marfori. Er wie die nachfolgenden Untersucher Falk, Archangelsky und v. Bunge kamen für den Kaltblüter (Frosch) zu im wesentlichen völlig übereinstimmenden Resultaten. Nach diesen tritt bei kleinen Dosen von 1 bis 3 mg zunächst eine Beschleunigung der Respiration und der Herztätigkeit sowie Steigerung der Tast- und Schmerzempfindung auf, auch zeigt sich bereits kurz andauernde Parese der hinteren Extremitäten. Nach 5 bis 10 Minuten treten Motilitätsstörungen auf, die Respiration wird erschwerter, es tritt Dyspnoe ein, und die Respiration erlischt schließlich ganz. Nach 20 Minuten (bei größeren Dosen früher) geht die Parese der hinteren Extremitäten in völlige Paralyse über. Hierbei bleibt nach Falk die Sensibilität erhalten, während sie nach Archangelsky herabgesetzt wird, Erhöhung der Reflexerregbarkeit besteht indessen nicht. Gleichzeitig treten Ödeme auf, und die Haut nimmt infolge Pigmentschwundes eine hellere Färbung an. Die Lähmung ist eine rein zentrale, eine lokale Wirkung besitzt das Hydrastinin nicht.

Die Herztätigkeit wird nach Archangelsky durch kleine Gaben beschleunigt, indem die peripherischen Endigungen des Vagus gelähmt, die intrakardialen motorischen Zentra aber gereizt werden. Nach Falk wirkt das Hydrastinin wahrscheinlich erregend auf die Muskulatur. Nach größeren Dosen tritt eine erhebliche Verlangsamung der Herzaktion zutage, bisweilen nach vorangegangener kurzdauernder Beschleunigung. Am Williamsschen Apparat fand Falk eine geringe lähmende Wirkung des Hydrastinin auf den Herzmuskel. Nach ihm ist also das Hydrastinin im Gegensatz zum Hydrastin kein Herzgift. Marfori glaubt, daß dem Hydrastinin eine direkte Einwirkung auf die Herztätigkeit nicht zukomme, daß deren Beeinflussung vielmehr der Ausdruck der allgemeinen Vergiftungserscheinungen sei. Das Herz zeigt die Neigung, in Systole zu verharren.

Der Blutdruck wird erhöht durch Verengerung der peripherischen Gefäße, infolge Reizung des vasomotorischen Zentrums.

Bei größerer Dosis unterhalb der letalen können in 3×24 Stunden die Erscheinungen wieder schwinden bis zur Restitution. Hierbei tritt nach Archangelsky zuerst Restitution der Sensibilität, dann der Respiration, später der Motilität ein.

Die letale Dosis beträgt nach v. Bunge etwa 0,40 g pro kg Frosch.

Beim Warmblüter sind nach größeren Dosen, unterhalb der letalen, die allgemeinen Erscheinungen ähnliche. Zunächst tritt eine leichte Hyperästhesie, allgemeiner Tremor und Beschleunigung der Respiration auf. Nach größeren Dosen folgt Dyspnoe, Beschleunigung der Herzaktion, Mydriasis und Motilitätsstörungen, wie schwankender Gang, Parese der Extremitäten mit Übergang in Paralyse. Die Sensibilität wird herabgesetzt, desgleichen nach Archangelsky und v. Bunge die Schmerzempfindung, während Falk eine lokale anästhesierende Wirkung des Hydrastinin in Abrede stellt. Die Temperatur sinkt nach Falk um ½ bis 1°. Durch große Dosen wird auch die Reizbarkeit der peripherischen motorischen Apparate (quergestreifte Muskulatur) nach Archangelsky und v. Bunge herabgesetzt.

Die Motilitätsstörungen werden von Marfori, Falk, Archangelsky und Kiseleff als quantitativ differente Stadien der Parese geschildert, die dann in allgemeine Paralyse übergeht. Nur v. Bunge hat auch Konvulsionen beobachtet, doch will er diese nicht auf eine Hydrastininwirkung beziehen, sondern als Folge der gestörten Respiration aufgefaßt wissen. Die Lähmung ist nach Falk eine rein zentrale.

Genauere Untersuchungen über die Wirkung des Hydrastinin auf die psychomotorische Sphäre der Großhirnrinde stellte Kiseleff an. Nach ihm sinkt nach Injektion von Hydrastinin die Reizbarkeit der Hirnrinde, ohne aber selbst bei letaler Dosis völlig zu erlöschen. Die Reizbarkeit der weißen Substanz wird in geringerem Grade als die der grauen herabgesetzt. Epileptische Krämpfe beim Meerschweinchen konnte er durch Hydrastinin abschwächen bzw. aufheben. Hierher gehört auch die interessante Beobachtung von Falk, daß durch Hydrastinin bei Ratten und Fröschen die durch Strychnin hervorgerufenen Vergiftungssymptome zum Verschwinden

gebracht werden, ja daß die tödliche Wirkung des Strychnins durch antidotarische Darreichung von Hydrastinin aufgehoben werden kann, wenn beide Gifte im Verhältnis von 1 : 500 bis 1000 angewandt werden.

Am intensivsten wirkt das Hydrastinin ein auf den Zirkulationsapparat.

Auf das Herz wirkt das Hydrastinin anregend in der Weise ein, daß bei größeren Dosen erst eine kurze Pulsbeschleunigung, dann eine langdauernde Pulsverlangsamung eintritt. Hierbei ist die Leistungsfähigkeit des Herzens erhöht. Die Systole wird verlängert, und das Herz zeigt die Tendenz, in dieser zu verharren. Hervorgerufen werden diese Erscheinungen durch zentrale und peripherische Vagusreizung, sowie Reizung der vasomotorischen Herzganglien und der Muskulatur. Es werden somit durch das Hydrastinin sowohl die herzhemmenden, wie die herzbeschleunigenden Zentra gereizt, doch überwiegt bei weitem die Reizung der herzhemmenden Zentra.

Nur bei tödlich toxischen Dosen tritt die Reizung der herzbeschleunigenden Zentra in den Vordergrund. Besonders Kiseleff betont, daß es bei solchen Dosen nicht zu einer Verlangsamung der Herztätigkeit komme, sondern zu einer Beschleunigung, die bei jeder Injektion zunehme. Hierbei nahm die Pulswelle an Kraft ab, und schließlich trat eine derartige Beschleunigung des Pulses ein, daß sich derselbe nicht mehr zählen ließ. Auch v. Bunge sah derartige Herzbeschleunigung, wenngleich in nicht so markanter Weise.

Der Blutdruck wird durch Hydrastinin gesteigert. Während Marfori aber diese blutdrucksteigernde Wirkung des Hydrastinin für geringer hält als die des Hydrastin, wird ihm darin von Falk, Archangelsky und v. Bunge widersprochen. Nach letzteren Autoren ist die blutdrucksteigernde Wirkung des Hydrastinin anhaltender und vor allem wesentlich stärker als die des Hydrastin. Die Blutdrucksteigerung tritt nach jeglicher Art von Applikation ein: intravenös, subkutan, peroral und perrektal. Bei intravenöser Darreichung genügen nach Archangelsky bereits 2 bis 3 mg pro kg Gewicht, um eine lang andauernde Drucksteigerung zu erzielen. Nach tödlichen Dosen tritt nach anfänglicher Drucksteigerung eine Senkung ein, doch fällt diese — bei ungestörter Respiration — nicht bis unter die Norm, wie bei Hydrastin. Die Auslösung der Blutdrucksteigerung hat nach Archangelsky zweierlei Ursachen: erstens die Reizung des peripherischen vasomotorischen Apparates in der Gefäßwand selbst, zweitens die Reizung des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata. Marfori und v. Bunge sehen in der Blutdrucksteigerung nur den Ausdruck eines zentralen Reizes.

Die Wirkung des Hydrastinin auf die Gefäße wird von den einzelnen Untersuchern verschieden beurteilt. Übereinstimmend berichten alle Untersucher von einer kontrahierenden Wirkung des Hydrastinin auf die peripherischen Gefäße. Bezüglich der Gefäße in den Abdominalorganen herrscht indessen eine starke Differenz bei den Autoren. Falk und Archangelsky fanden diese kontrahierende Wirkung auf die peripherischen Gefäße noch verstärkt für die Gefäße der Nieren, so daß Herabsetzung der Harnsekretion bis völlige Anurie zur Beobachtung kam. v. Bunge dagegen fand für die

intraabdominellen Gefäße einschließlich der Nierengefäße keine Kontraktion, sondern im Gegenteil eine Dilatation. Eine Ausnahme machen nach v. Bunge hiervon nur die Gefäße der Milz. Für diese stellte er in exakten Versuchen fest, daß kleine Dosen die Milzgefäße kontrahieren durch Reizung der vasomotorischen Zentra in der Gefäßwand. Erst nach längerer Darreichung oder größeren Dosen von Hydrastinin tritt eine Erweiterung durch Lähmung der vasomotorischen Gefäßwandzentra ein.

Die Respiration wird durch kleine Gaben anfangs beschleunigt, bei fortgesetzter Darreichung und größeren Dosen verlangsamt. Die Ursache dieser Symptome liegt in der Reizung bzw. Lähmung des Respirationszentrums. Der Tod des Tieres tritt schließlich durch Lähmung des Respirationszentrums ein, während die Herzaktion die Respiration überdauert.

Die Wirkung des Hydrastinin auf den Magendarmtraktus wurde von v. Bunge studiert. Er fand, daß kleine Dosen auf die Darmbewegung keinen Einfluß ausüben, daß größere 0,04 g pro kg Gewicht peristaltische Bewegungen auslösen.

Bezüglich der Beeinflussung der Gallenabsonderung durch Hydrastinin fand Rutherford, daß demselben eine cholagoge Eigenschaft zukomme, während v. Bunge diese nicht bestätigen konnte.

Auch die Einwirkung des Hydrastinin auf die Pupille ist Gegenstand verschiedener Ansichten. Falk, Archangelsky und Kiseleff sahen danach stets eine starke Mydriasis auftreten. W. Meyer hingegen, der gleichfalls eine mydriatische Reaktion erwartete, sah das Gegenteil. Es trat wenige Minuten nach der Installierung maximale Miosis ein, die nach 30 Minuten verschwand, ohne folgende Mydriasis. An der vorher kurarisierten Pupille kein Erfolg. Meyer sah deshalb die Ursache dieser Wirkung in einer einfachen Reizung des Okulomotoriusendigungen.

Die Wirkung des Hydrastinin auf den Uterus nimmt wiederum das besondere Interesse des Gynäkologen in Anspruch. Die experimentellen Untersuchungen dieser Frage sind außerordentlich spärlich. Der erste Untersucher, der dieser Frage näher trat, ist Archangelsky. Er fand, daß Hydrastinin Kontraktionen der Gebärmutter in schwangerem und puerperalem Zustande auslöst derart, daß diese im Gegensatze zu tetanischen Krämpfen rhythmische Kontraktionen zeigen. Diese Wirkung trat bereits ein nach Dosen von 0,02 g pro kg Tier. Wiederholte größere Gaben rufen beim trächtigen Tier Abort hervor. Die Ursache dieser Wirkung sieht Archangelsky in einer Reizung der Uterusmuskulatur, die unabhängig ist von vasomotorischen Einflüssen.

Diese mit den vielfachen Erfahrungen der Geburtshelfer für den Menschen in Widerspruch stehenden Angaben veranlaßten v. Bunge, diese Frage nachzuprüfen.

v. Bunge fand an Hunden und Katzen, die am Ende der Trächtigkeit standen, daß selbst nach Darreichung von 0,3 g pro kg Tier Uteruskontraktionen nicht auftraten. Dagegen sah er nach jeder Injektion mehr oder weniger lebhafte fötale Bewegungen sich markieren. Das Auftreten dieser fötalen Be-

wegungen erklärt v. Bunge durch den chemisch von ihm nachgewiesenen Übergang des Alkaloids in den fötalen Kreislauf.

Neuerdings untersuchten Kurdinowsky und E. Kehrer die Wirkung des Hydrastinin auf die Gebärmutter, und zwar experimentierten sie an der isolierten wie nicht isolierten Gebärmutter. Sie fanden hierbei, daß das Hydrastinin auf das Zentrum der Uterusbewegung allem Anscheine nach, wenigstens bezüglich seiner zusammenziehenden Tätigkeit, so gut wie keinen Einfluß ausübe. Vielmehr greift die Wirkung des Alkaloids an dem eigentlichen Nerv-Muskelapparat des Uterus an. Die von ihm ausgelösten Zusammenziehungen sind tetanischer Natur. Kurdinowsky fand weiter keine Einwirkung des Hydrastinin auf die Gefäße der isolierten Gebärmutter. Er schließt daraus, daß die durch dasselbe hervorgerufenen Zusammenziehungen nicht von einer Verengerung der Gefäße abhängen, und daß die ihm eigentümliche gefäßverengernde Wirkung nicht auf peripherischem, sondern auf zentralem Wege erreicht wird.

Bezüglich der Ausscheidung aus dem Organismus liegen nur Untersuchungen von Archangelsky und v. Bunge vor. Ersterer konnte das Hydrastinin nur im Harn wiederfinden und ist daher der Ansicht, es werde lediglich durch die Nieren ausgeschieden. v. Bunges Untersuchungen sind weiterreichend. Er konnte das Hydrastinin nachweisen im Harn, im Speichel, im Mageninhalt, im Darminhalt, dagegen nicht in der Galle und im Fruchtwasser. Bei Organuntersuchungen fand er das Alkaloid im Blut, in der Magen- und Darmschleimhaut, in der Leber und Niere, ebenso konnte er es in Föten und Placenten nachweisen. Dagegen fiel das Resultat negativ aus für Milz und Gehirn.

Bei längerer Darreichung von Hydrastinin tritt nach Archangelsky eine kumulative Wirkung ein, die er durch längere Retention des Alkaloids im Organismus erklärt, infolge Verhinderung der Nierenausscheidung durch Gefäßkontraktion.

Die schließliche Todesursache ist nach allen Autoren Erstickung infolge Lähmung des Respirationszentrums. Die tödliche Dosis liegt für Kaninchen bei subkutaner Applikation bei 0,30 bis 0,35 g pro kg Gewicht, für die intravenöse ist sie nicht ermittelt.

a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Am Kaltblüter wurden Untersuchungen an Fischen vorgenommen, um die Frage zu entscheiden, ob und inwieweit das Hydrastinin, wie z. B. die Saponine, auf den Fisch würden von außen einwirken. Die Fische wurden unter 0 Zuführung in Hydrastininlösungen gesetzt. Aber selbst bei einer Konzentration von 1 : 5000 wurde keinerlei Reaktion ausgelöst. Es muß also die oben beregte Frage negiert werden.

Am Warmblüter wurden Versuche am Kaninchen angestellt. Hierzu wurden Kaninchen beiderlei Geschlechts von

etwa 1500 bis 3000 g benutzt. Als Applikationsweise wurde die intravenöse Injektion gewählt. Das benutzte Präparat war das von der Firma Merck-Darmstadt bezogene Hydrastininum hydrochloricum. Als Stammlösung wurde eine sterile 10prozentige Lösung verwandt.

Eine Reizung des perivaskulären Bindegewebes, wenn einige Tropfen der Lösung neben die Vene gelangten, wurde nur verhältnismäßig selten beobachtet. In diesen Fällen trat nur ein leichtes Ödem des Ohres auf, stärkere Grade sowie Thrombose oder Nekrose wurden nicht registriert. Es konnten bis zu 23 Injektionen in die Venen appliziert werden.

Die Allgemeinerscheinungen nach der Injektion sind denen nach Hydrastindarreichung recht ähnlich. Kleinere Dosen lösen gar keine Reaktion aus, größere verursachen mit ziemlicher Regelmäßigkeit: Unruhe, fibrilläre Muskelzuckungen, Zittern, seltener Kau- und Schmeckbewegungen, Beschleunigung der Herzaktion, Atembeschleunigung und Dyspnoe. Hiernach tritt entweder das Stadium der Reizung ein, oder es unterbleibt ganz und es zeigt sich sofort das Stadium der Motilitätsstörung. Diese zeigt eine große Reihe von quantitativen Abstufungen, die indessen eine keineswegs stets regelmäßige Klimax bilden. Im Gegenteil ist die auftretende Variation hier eine sehr große, und konnte eine Erklärung für dieselbe nicht gefunden werden. Häufig stellte sich als erstes Zeichen ein leichtes Seitwärtsschwanken des Körpers ein, dem dann meist eine mehr oder weniger starke Parese der Extremitäten folgte. Auch im Auftreten dieser Parese boten sich große Differenzen dar. Meist befiel diese zuerst die vorderen, weniger häufig die hinteren Extremitäten, bald wurden zuerst die Extremitäten der injicierten Seite gelähmt, bald die der Gegenseite. In seltenen Fällen wurde auch nur eine, dann meist eine hintere Extremität paretisch gefunden. Eine Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Injektion und dem bei derselben ausgeübten Druck konnte nicht gefunden werden. Diese Parese ist gewöhnlich von kurzer Dauer, ihr kann völlige Restitution folgen, sie geht indessen meist in das Stadium der Paralyse über. Auch diese zeigt verschiedene Formen. Bald befällt sie erst die vorderen Extremitäten, bald die hinteren,

bald umgekehrt, bald die der injicierten Seite, bald die der Gegenseite. Auch Paralyse einer einzelnen Extremität wurde beobachtet. Häufig kam, wie auch beim Hydrastin, eine Paralyse der Hals- und Nackenmuskulatur zur Beobachtung, so daß der Kopf schlaff der Unterlage auflag. Auch für diese Differenzen steht eine Erklärung nicht zur Verfügung. Diesen paralytischen Erscheinungen kann ebenfalls Restitution folgen, häufig bleibt sie indessen bestehen, und das Tier geht in diesem Stadium zugrunde, wobei oft noch in der Agone ein kurzes Reizstadium auftritt. Im Gegensatze zur kurzen Dauer des Stadiums der Parese dauert das der Paralyse meist sehr viel länger, oft Stunden, ja selbst länger als einen ganzen Tag.

Über die Reizung des Nervensystems müssen noch einige Worte gesagt werden. Marfori, Falk und Archangelsky erwähnen von einer solchen überhaupt nichts. v. Bunge hat solche offenbar gesehen, doch rubriciert er sie nicht unter einem besonderen Typus, sondern nennt sie nur „allgemeine Konvulsionen". Er sah sie auftreten synchron mit der sistierenden Atmung und will sie daher nicht als Hydrastininwirkung auffassen. Ich kann mich diesen Beobachtungen nicht vollkommen anschließen. Wenn ich auch v. Bunge unbedingt darin beistimme, daß die Hydrastininvergiftung vollkommen von dem Bilde der Lähmungen beherrscht wird, so habe ich doch häufig ein Reizstadium vor den Lähmungen konstatieren müssen. Allerdings war dieses Reizstadium keineswegs so typisch ausgebildet wie z. B. beim Hydrastin. So wurden die Erscheinungen des Tetanus und Opisthotonus fast völlig vermißt und kamen nur einmal (Tier XXXIV) und auch hier nur ganz kurz zur Beobachtung. Dagegen war das Auftreten leichter tonisch-klonischer Krämpfe nicht so selten. Sie wurden gefunden in sieben Fällen (XXIII, XXIV, XXV, XXIX, XXXI, XXXIII, XXXIV), während in fünf Fällen jedes Reizstadium fehlte (XXVI, XXVII, XXXVIII, XXX, XXXII). Aber auch in den Fällen, in denen Reizerscheinungen zur Wahrnehmung kamen, boten sie ein wesentlich abgeschwächtes Bild derer dar, wie sie beim Hydrastin auftraten. Diese quantitative Differenz der Reizerscheinungen gegenüber den vom Hydrastin ausgelösten würde ihre Begründung finden in der von Kiseleff festgestellten

Herabsetzung der Reizbarkeit der Hirnrinde durch Hydrastinin. Für die Verschiedenheit meiner Beobachtungen von denen meiner Voruntersucher habe ich keine Erklärung. Weitere Untersuchungen müßten diese Differenz klären.

Die Beeinflussung des H e r z e n s durch Hydrastinin wurde dauernd kontrolliert und hierbei die Angaben meiner Voruntersucher bestätigt. Kleinere Gaben rufen eine Beschleunigung der Herzaktion, verbunden mit Verlangsamung der Pulswelle, tödliche Dosen eine Verlangsamung der Herztätigkeit mit Beschleunigung des Pulses hervor.

B l u t d r u c k v e r s u c h e wurden nicht vorgenommen, weil sie den Rahmen meiner Arbeit über Gebühr erweitert haben würden.

Die R e s p i r a t i o n wurde anfangs durch kleinere wie durch größere Gaben beschleunigt gefunden. Dieser Beschleunigung folgte eine mehr oder weniger starke D y s p n o e, die meist längere Zeit anhält. Häufig kommt es zu lauter, schnarchender, stertoröser Atmung. Bei tödlicher Dosis wird die Atmung verlangsamt, und das Tier stirbt durch Erstickung infolge Lähmung des Zentrums der Respiration, die vor der Herzaktion sistiert.

Der M a g e n d a r m t r a k t u s wird durch das Alkaloid gleichfalls, wenn auch nicht konstant, affiziert. In einigen Fällen wurde der Darm in gewisser Ausdehnung etwas kontrahiert gefunden. In andern Fällen kam eine starke D i a r r h ö e mit flüssig-schaumigem Kot zur Beobachtung. Diese Diarrhöe hielt mitunter mehrere Tage an und brachte das Tier sehr herunter. In solchen Fällen zeigte die Sektion das Bild einer Enteritis nodularis mit starker Schwellung der Lymphknötchen. Auch vereinzelte Hämorrhagien und hämorrhagische Ulzera wurden im Darm gefunden. In gleicher Weise fanden sich auch im Magen nicht selten kleine, punktförmige Hämorrhagien meist in der Schleimhaut des Fundusteils.

Auch bezüglich der Wirkung auf die schwangere G e b ä r m u t t e r konnten in einem Falle (XXXIII) Erhebungen angestellt werden. Das Tier befand sich am Ende der Trächtigkeit, wie die gut entwickelten fünf lebenden Jungen zeigten. Bei der Sektion wurde festgestellt, daß das Tier eine Primipara war. Nach einer einmaligen Injektion von 100 mg Hydrastinin warf das Tier

nach 21 Stunden fünf lebende und als letztes ein totes Junges. Diese Beobachtung kann nur mit Vorsicht gedeutet werden. Da die Tätigkeit des Uterus hierbei nicht genügend kontrolliert werden konnte, kann ich über das Vorhandensein oder Fehlen von Uteruskontraktionen nichts aussagen. Lediglich die Tatsache steht zur Verfügung, daß das Tier 21 Stunden nach einmaliger Injektion geworfen hat. Möglich ist, daß dies Zusammentreffen ein zufälliges ist, möglich auch, daß der Eintritt des Partus nach der Annahme von v. Bunge bedingt ist durch starke Bewegungen der Föten, die durch das Hydrastinin geschädigt waren. Für letztere Tatsache scheint zu sprechen, erstens, daß in den Placenten, wie den Föten Hydrastinin nachgewiesen werden konnte, zweitens, daß das letzte Junge, welches also am längsten unter der Einwirkung des Hydrastinin gestanden hatte, tot zur Welt kam. Anderseits ist nicht zu verhehlen, daß man vielleicht beide Tatsachen auch im Sinne von durch das Hydrastinin hervorgerufenen Uteruskontraktionen deuten könnte. Die Ergebnisse meiner Voruntersucher sprechen gegen diese Deutung, und diese einmalige, nicht genau genug kontrollierte Tatsache soll keineswegs gegensätzlich gedeutet werden. Immerhin könnten Bedenken gegen die Richtigkeit der v. Bungeschen These auftauchen, daß Hydrastinin kein Wehenmittel für Tiere sei, und diese Frage könnte nur durch weitere exakte Tierversuche entschieden werden.

Bezüglich der Frage nach der Ausscheidung des Hydrastinins aus dem Organismus wurden eine Reihe von Untersuchungen angestellt. Entweder konnte direkt, wie oft beim Harn durch die Fluoreszenz desselben das Hydrastinin nachgewiesen werden, in anderen Fällen, wie z. B. beim Blut, gelang der Nachweis nach alkoholischer Extrahierung und Filtration. Bei Organen und Organsystemen wurde nach Zerkleinerung und alkoholischer Extrahierung mit Bleizucker gereinigt, filtriert und durch das Filtrat H_2S hindurchgeleitet. Nach abermaligem Filtrieren wurde dann im nun klaren Filtrat meist deutliche Fluoreszenz wahrgenommen. So wurde Hydrastinin nachgewiesen im Harn und Magendarminhalt. Hierdurch wurde also die schon von v. Bunge nachgewiesene Ausscheidung des Hydrastinin durch die Nieren und den Magendarmtraktus bestätigt.

Im übrigen wurde das Hydrastinin auf obigem Wege nachgewiesen in: Blut, Herz, Leber, Lungen, Nieren, Nebennieren, Magen- und Darmschleimhaut, gesamte Muskulatur, auch in der Milz sowie im Gehirn und Rückenmark, in dem v. Bunge das Hydrastinin nicht fand, konnte es nachgewiesen werden. Weiter wurde es nachgewiesen in den Placenten wie in allen Organen der Föten, während es mir ebenso wie v. Bunge nicht gelang, den Nachweis für das Fruchtwasser zu erbringen.

Die Toleranz der Tiere gegen das Hydrastinin wurde nicht so groß gefunden wie beim Hydrastin, aber immerhin doch recht erheblich. Tier XXVII ertrug 23 Injektionen von 27,78 bis 41,67 mg pro kg Körpergewicht. Aber auch Dosen von 133,33 ja sogar 153,85 mg wurden vertragen, ohne daß Exitus eintrat. Es muß auch hier wieder eine gewisse Gewöhnung angenommen werden. Daß sich jüngere Tiere gegen Hydrastinin refraktär verhalten, wie es Josué und Loeb für das Adrenalin beobachtet haben, konnte nicht festgestellt werden.

Eine genaue Angabe über die tödliche Dosis kann ich auf Grund meiner Untersuchungen für die intravenöse Injektion beim Kaninchen nicht machen. Vielmehr zeigten sich bezüglich derselben sehr große Verschiedenheiten. Dieselbe Dosis, die an einem Tage nur geringfügige Erscheinungen auslöste, verursachte einige Tage später schwerste Allgemeinstörungen, dann mehrere Tage keine Reaktion und plötzlich den Tod des Tieres. Die Breite innerhalb der Dosen, nach denen der Tod eintrat, ist eine sehr große. Die kleinste ist 36,36 mg, die größte 153,85 mg pro kg Tier.

Die Todesursache bei der Vergiftung mit Hydrastinin ist von allen Untersuchern gleichmäßig beurteilt worden. Marfori, Falk, Archangelsky, Kiseleff und v. Bunge nehmen als Todesursache die Lähmung des Zentrums für die Respiration an, welche von der Herzaktion überdauert wird. Diese Angaben kann ich nach meinen Untersuchungen voll bestätigen.

b) Tierversuche.

Tier XXIII.

Graues Kaninchen, weiblich, 1500 g.

7. 3. 06. 12.0 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, bekommt sofort

nach der Injektion starkes Zittern und tiefe Dyspnoe sowie leichte tonisch-klonische Krämpfe.

12.05 h. Da das Tier sofort eingehen muß, werden die Karotiden freigelegt, eröffnet, ebenso das freigelegte Herz abgeschnitten und das Blut aufgefangen.

Sektion: Organe ohne Veränderungen, besonders Herz und Aorta normal.

Hydrastininnachweis:

Blut: nach alkoholischer Extrahierung und Filtration starke Fluoreszenz.

Leber, Nieren und Nebennieren, Milz, Lungen: nach Zerkleinerung, alkoholischer Extrahierung, starke Fluoreszenz.

Gehirn, Rückenmark: nach Zerkleinerung, alkoholischer Extrahierung, Fällung mit Bleizucker, Filtration, H_2 S, Kochen mit Tierkohle, deutliche Fluoreszenz. In der Flüssigkeit haben sich zahlreiche Cholestearinkristalle gebildet.

Magen-Darmschleimhaut, Muskeln: nach Zerkleinerung, alkoholischer Extraktion, Bleizucker, Filtrat starke Fluoreszenz.

Magen-Darminhalt: Fluoreszenz positiv.

Harn: Fluoreszenz positiv.

Ergebnis: Tier XXIII erhielt eine Injektion von 150 mg Hydrastinin, d. h. 100 mg pro kg Gewicht. Tier stirbt sofort an akuter Vergiftung. Hydrastinin konnte in allen Organen nachgewiesen werden. Die Organe wurden versehentlich nicht aufgehoben, so daß die Silberbehandlung und mikroskopische Untersuchung der Aorta nicht vorgenommen werden konnte.

Tier XXIV.

Weißes Kaninchen, männlich, 1300 g.

7. 3. 06. 12.10 h. 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

9. 3. 06. Im 3×24 stündigen Harn: nach Reinigung mit Bleizucker, H_2 S, Filtration, Kochen mit Kieselgur: starke Fluoreszenz.

12. 3. 06. Im 3×24 stündigen Harn: Kochen mit Kieselgur, starke Fluoreszenz.

6.0 h. p. m. 0,20 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, bekommt sofort starkes Zittern und Dyspnoe sowie leichte tonisch-klonische Krämpfe.

6.05 h. Krämpfe lassen nach, Lähmung der vorderen Extremitäten.

6.10 h. Macht gesunden Eindruck.

13. 3. 06. 5.30 h. p. m. 0,20 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, bekommt sofort Unruhe, Zittern, starke Dyspnoe, leichte tonisch-klonische Krämpfe.

5.31 h. treten Lähmungen der vorderen und hinteren Extremitäten auf. Atmung wird immer langsamer, sistiert dann, später der Herzschlag.

5.32 h. Exitus.

Sektion: Alle Organe, besonders Herz und Aorta, frei von Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXIV erhielt in 3 Injektionen innerhalb 7 Tagen 525 mg Hydrastinin in Dosen von 125 bis 200 mg, d. h. 96,16 bis 153,85 mg pro kg Gewicht. Bei dem Fehlen jeglicher anatomischer Organveränderungen muß als Todesursache Vergiftung angesprochen werden. Auch in diesem Falle wurde versehentlich die Aorta nicht aufbewahrt, so daß die Behandlung mit Silbernitrat und mikroskopische Untersuchung nicht vorgenommen werden konnte.

Tier XXV.

Tier XXV.

Weißgraues Kaninchen, weiblich, 1550 g.

7. 3. 06. 12.15 h. 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

9. 3. 06. Im 2 × 24 stündigen Harn: starke Fluoreszenz.

12. 3. 06. Im 3 × 24 stündigen Harn: starke Fluoreszenz.

6.05 h. p. m. 0,20 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, zeigt sofort nach der Injektion starkes Zittern, Dyspnoe, geringe tonisch-klonische Krämpfe.

6.10 h. Krämpfe lassen nach, Lähmung der vorderen Extremitäten.

6.15 h. Läuft umher, gesund.

13. 3. 06. 5.35 h. p. m. 0,20 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, bekommt sofort Unruhe, Zittern.

5.40 h. Hüpft umher, wieder gesund.

14. 3. 06. 5.55 h. p. m. 0,20 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, bekommt sofort Unruhe und Zittern, starke Dyspnoe, leichte tonisch-klonische Krämpfe.

5.57 h. Macht angstvolle, heftige Sprünge.

6.0 h. Exitus.

Sektion: Aorta: in der Aorta ascendens eine kleine, erhabene Stelle, auf dieser 7 kleine Dellen.

Alle übrigen Organe frei von Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXV erhielt in 4 Injektionen innerhalb 8 Tagen 750 mg Hydrastinin in Dosen von 150 bis 200 mg, d. h. 100,0 bis 133,3 mg pro kg Gewicht. Da die Veränderungen der Aorta zu geringgradig sind, um den Tod des Tieres zu erklären, andere Organveränderungen aber fehlen, muß Vergiftung als Todesursache angenommen werden.

Tier XXVI.

Weißes Angora-Kaninchen, männlich, 3600 g.

20. 3. 06.	12.30 h. p. m.	0,1 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
21. 3. 06.		Tier gesund, im 24 stündigen Harn: sehr starke Fluoreszenz bereits unfiltriert, noch stärker nach Reinigung und Filtration.
	12.30 h.	0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
22. 3. 06.		Tier gesund, im 24 stündigen Harn: starke Fluoreszenz.
	12.30 h.	0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
23. 3. 06.		Tier gesund, im 24 stündigen Harn: starke Fluoreszenz.
	12.30 h.	0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
26. 3. 06.		Tier gesund, im 3×24 stündigen Harn: starke Fluoreszenz.
	1.0 h.	0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
27. 3. 06.		Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
	12.0 h.	0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
28. 3. 06.		Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
	7.0 h.	0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
31. 3. 06.		Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
	4.25 h.	0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
2. 4. 06.		Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
	5.30 h.	0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
3. 4. 06.		Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
	5.15 h.	0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
16. 5. 06.		Tier gesund.
	5.45 h.	0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
18. 5. 06.		Tier gesund, hat gut gefressen.
	5.20 h.	0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
19. 5. 06.		Tier gesund, hat gut gefressen.
	10.50 h.	0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
20. 5. 06.		Tier hat profuse Durchfälle, frißt gut.
21. 5. 06.		Ebenso.
	12.15 h.	Tier tot aufgefunden.

Sektion: Gewicht 2500 g.

Lungen: zahlreiche bronchopneumonische Herde.

Leber, Milz, Nieren: ohne Veränderungen.

Magen: zahlreiche punktförmige Blutungen, ein großes frisches, hämorrhagisches Ulkus.

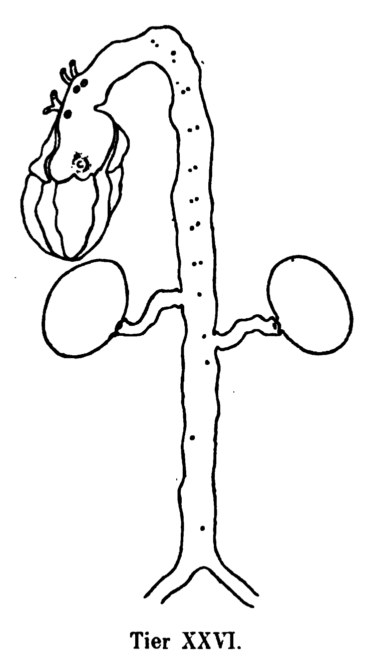
Darm: follikuläre Enteritis, im Darm schaumig-flüssiger Kot.

Herz: Hypertrophie und Dilatation beider Kammern. Im Klappensegel der Mitralis Blutungen.

Aorta: nur eine kleine Delle in der Aorta ascendens.

Blut, Harn fluoreszieren intensiv.

Ergebnis: Tier XXVI erhielt in 13 Injektionen innerhalb 33 Tagen 1800 mg Hydrastinin in Dosen von 100 bis 150 mg, d. h. 27,78 bis 41,67 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 1100 g. Wenn auch die geringfügige Aortenveränderung zur Erklärung des Todes nicht herangezogen werden kann, so ist es nicht ohne weiteres zu entscheiden, inwieweit die Summe der kleinen Organveränderungen, inwieweit die Giftwirkung oder die Kombination beider als Todesursache anzusehen ist.



Tier XXVI.

Tier XXVII.

Graues Kaninchen, weiblich, 2350 g.

26. 3. 06.	1.10 h. p. m.	0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
27. 3. 06.		Tier gesund, starke Fluoreszenz des Harns.
	12.05 h.	0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
28. 3. 06.		Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
	7.05 h.	0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
31. 3. 06.		Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
	4.30 h.	0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
2. 4. 06.		Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
	5.32 h.	0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
3. 4. 06.		Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
	5.17 h.	0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
16. 5. 06.		Tier gesund.
	5.47 h.	0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
18. 5. 06.		Tier gesund.
	5.28 h.	0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
19. 5. 06.		Tier gesund.

10.55 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

22. 5. 06. Tier gesund.

5.45 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

23. 5. 06. Tier gesund.

4.40 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

26. 5. 06. Tier gesund.

10.45 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

29. 5. 06. Tier gesund.

6.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

30. 5. 06. Tier gesund.

5.10 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

11. 6. 06. Tier gesund.

11.00 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

12. 6. 06. Tier gesund.

4.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

13. 6. 06. Tier gesund.

4.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

14. 6. 06. Tier gesund.

4.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

16. 6. 06. Tier gesund.

10.15 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

18. 6. 06. Tier gesund.

5.15 h. 0,10 g Hydrastinin in beide Ohrvenen, keine Reaktion.

20. 6. 06. 5.45 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, zappelt während der Injektion. Danach leichte Lähmung, läßt den Kopf seitwärts kraftlos zur Erde fallen.

5.47 h. Tier wieder gesund.

21. 6. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.

11.30 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, zappelt während der Injektion. Läßt den Kopf zur Seite fallen und zeigt Lähmung der vorderen Extremitäten.

11.32 h. Hebt den Kopf. Lähmung der vorderen Extremitäten besteht noch und zwar rechts mehr als links.

11.38 h. Linke vordere Extremität frei beweglich.

11.43 h. Rechte vordere Extremität frei beweglich, Tier hüpft wieder umher, gesund

26. 6. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.

7.10 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, Tier macht sofort angstvolle unkoordinierte Sprünge, Extremitäten dabei zum Teil gelähmt, starke Dyspnoe.

7.13 h. Fällt wie tot zur Seite.

7.20 h. Kann sitzen und den Kopf halten, noch völlige Lähmung der Extremitäten, starke Dyspnoe.

7.32 h. Schreit dreimal laut auf, Atmung zehnmal in derMinute, tief stertorös. Atmung sistiert zuerst, danach später der Herzschlag.

7.40 h. Exitus.

S e k t i o n: Gewicht 2200 g.

L e b e r: mäßige Stauung.

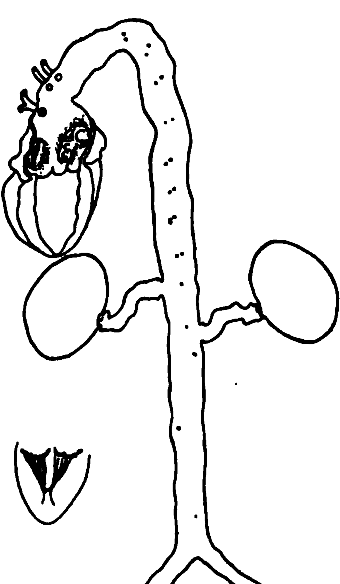
M i l z, L u n g e n, N i e r e n, D a r m: ohne Veränderungen.

M a g e n: Kardiateil ohne Veränderungen, Fundusteil von zahlreichen kleinen Blutungen durchsetzt.

G e h i r n: mit Aa. basilares und vertebrales ohne Veränderungen.

H e r z: Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel, im Perikard geringer seröser Erguß.

A o r t a: in der Aorta ascendens eine Wandverdickung mit gelblicher Farbe und etwas herabgesetzter Elastizität, sonst nichts von sklerotischen Veränderungen, ebensowenig in der Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae, Pulmonalis.



Tier XXVIII.

E r g e b n i s: T i e r XXVII e r h i e l t in 23 I n j e k t i o n e n i n n e r h a l b 93 T a g e n 2450 mg H y d r a s t i n i n in D o s e n v o n 100 b i s 150 mg, d. h. 42.55 b i s 63,83 mg p r o kg G e w i c h t. G e w i c h t s v e r l u s t 150 g. B e i d e m F e h l e n e r h e b l i c h e r e r a n a t o m i s c h e r V e r ä n d e r u n g e n m u ß V e r g i f t u n g a l s T o d e s u r s a c h e a n g e s p r o c h e n w e r d e n.

T i e r XXVIII.

Schwarzes Kaninchen, weiblich, 1850 g.

21. 3. 06. 1.15 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, Tier macht sofort zappelnde Bewegungen, zeigt Dyspnoe, leichte Lähmung der vorderen Extremitäten, läßt den Kopf kraftlos fallen.

1.25 h. Hüpft umher, gesund.

27. 3. 06. 12.10 h. Tier gesund, starke Fluoreszenz des Harns. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

31. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

2. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

3. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.

13. 5. 06. Tier unbeobachtet gestorben.

Sektion: Gewicht 1200 g.

Lungen, Nieren: ohne Veränderungen.

Leber: Stauung, Cysticerken.

Magen: vereinzelte Blutungen.

Darm: starke Gefäßinjektion.

Herz: Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels, Klappenblutungen an den Trikuspidalsegeln.

Aorta: in der Aorta ascendens zwei kleine Dellen und zwei größere sklerotische Beete.

Im Harn aus der Blase Hydrastinin nicht nachzuweisen.

Ergebnis: Tier XXVIII erhielt in 5 Injektionen innerhalb 49 Tagen 500 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg d. h. 54 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 650 g. Bei dem Fehlen stärkerer anatomischer Veränderungen muß Vergiftung als Todesursache angesehen werden.

Tier XXIX.

Graues Kaninchen, weiblich, 2750 g.

26. 3. 06. 7.00 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
27. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
12.00 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
7.15 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
31. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
4.40. h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene.
4.42 h. Wird unruhig, beginnt zu zappeln, leichte tonisch-klonische Krämpfe der vorderen und hinteren Extremitäten.
4.43 h. Fällt zur Seite, läßt den Kopf kraftlos fallen, starke Dyspnoe, schreit mehrmals auf, liegt wie tot da.
4.47 h. Hebt den Kopf, vordere und hintere Extremitäten noch gelähmt.
4.50 h. Vordere Extremitäten nicht mehr gelähmt.
4.52 h. Hüpft umher, wieder gesund.
2. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
5.36 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
3. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
5.21 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
6. 4. 06. Tier zeigt profuse Durchfälle, frißt schlecht.
10. 5. 06. Tier unbeobachtet gestorben.

Sektion: Gewicht 2230 g.

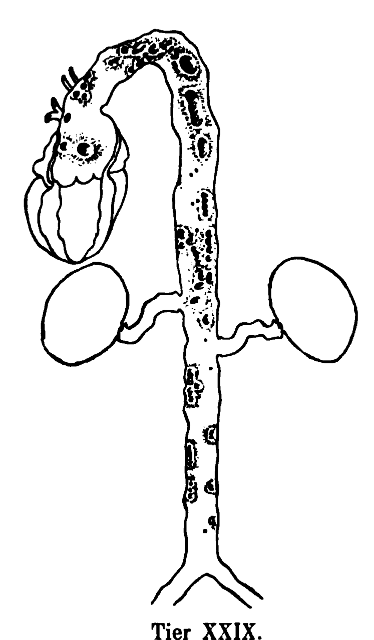
Lungen, Leber, Nieren, Milz, Genitalorgane: ohne Veränderungen.

Magen und Darm: Lymphknötchen stark geschwollen, Enteritis nodularis. Im Darm nur flüssiger Kot mit schleimig-eitriger Beimengung.

B l u t: im Blute läßt sich Hydrastinin nicht nachweisen.

H e r z: Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel.

A o r t a: starke Aneurysmabildung und sklerotische Veränderungen. Diese Veränderungen, die stellenweise nur kleinste, stellenweise größere Beete darstellen, bald konfluieren, bald als große Aneurysmen imponieren, die etwa die Hälfte der Zirkumferenz einnehmen, sind über die gesamte Ausdehnung der Aorta verstreut. Am stärksten ist die Aorta abdominalis bis zu den Nierenarterien betroffen, doch auch unterhalb derselben bis zu den Iliacae wie auch andererseits in der Aorta ascendens und im Arcus sind zahlreiche Veränderungen anzutreffen.



Tier XXIX.

E r g e b n i s: T i e r XXIX e r h i e l t in 6 I n j e k t i o n e n i n n e r h a l b 46 T a g e n 600 mg H y d r a s t i n i n in D o s e n v o n 100 mg, d. h. 36,36 mg p r o kg G e w i c h t. G e w i c h t s v e r l u s t 520 g. D i e s e h r s t a r k e n V e r ä n d e r u n g e n d e r A o r t a, u n t e r s t ü t z t d u r c h d i e g e r i n g e n V e r ä n d e r u n g e n d e s H e r z e n s w i e d e s M a g e n s u n d D a r m s, s i n d e r h e b l i c h g e n u g, u m h i e r a u s d e n T o d d e s T i e r e s e r k l ä r e n z u k ö n n e n. I n w i e w e i t d i e s i n d e s s e n d e r F a l l w a r, o d e r i n w i e w e i t d e r T o d a u f R e c h n u n g d e r G i f t w i r k u n g d e s H y d r a s t i n i n s z u s e t z e n i s t, e n t z i e h t s i c h d e r K o n t r o l l e.

Tier XXX.

Weißgelbes Kaninchen, weiblich, 2450 g.

26. 3. 06. 7.10 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

27. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
12.10 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, bekommt für wenige Sekunden leichtes Zittern und Dyspnoe.

28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
7.20 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

31. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
4.42 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

2. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
5.38 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

3. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
5.23 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion

13. 5. 06. Tier zeigt Durchfall, frißt aber gut.
16. 5. 06. Tier hat profuse Durchfälle, Fell naß, frißt schlecht.
5.50 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
18. 5. 06. Durchfälle haben sistiert, Kot wieder fest. Tier sieht sehr abgetrieben aus, frißt aber gut.
5.35 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
19. 5. 06. Tier gesund, keine Durchfälle mehr.
11.00 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
1.00 h. Wird tot aufgefunden.

Sektion: Gewicht 1470 g.

Lungen, Milz, Niere: Stauung, Blutungen.

Leber: Stauung und Psorospermien.

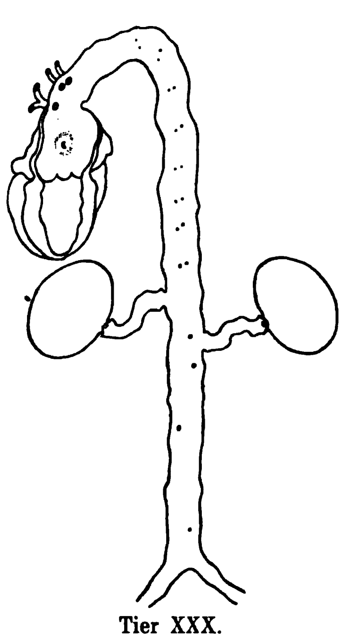
Magen: viele kleine Blutungen.

Darm: im Proc. vermiform. Lymphknötchen stark geschwellt, im Dickdarm ein Ulkus mit Hämorrhagie.

Herz: Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel.

Aorta: in der Aorta ascendens ein sklerotisches Beet.

Ergebnis: Tier XXX erhielt in 9 Injektionen innerhalb 55 Tagen 900 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg, d. h. 40,82 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 980 g. Gegenüber den geringen anatomischen Veränderungen der Organe muß Vergiftung als Todesursache angenommen werden.



Tier XXX.

Tier XXXI.

Graues Kaninchen, weiblich, 2200 g.

26. 3. 06. 7.20 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, sofort starke Dyspnoe, leichte, kurzdauernde tonisch-klonische Krämpfe, Schreien, Tier fällt wie tot um, Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten.
7.35 h. Tier wieder gesund.
27. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
12.15 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
7.25 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, sofort starke Dyspnoe, leichte, kurzdauernde tonisch-klonische Krämpfe, Schreien, Tier fällt wie tot zur Seite, Lähmung der vorderen

und hinteren Extremitäten. Atmung wird immer langsamer und sistiert schließlich vor der Herzaktion.

7.35 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2180 g.

Organe, auch Herz und Aorta: ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXXI erhielt in 3 Injektionen innerhalb 3 Tagen 300 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg, d. h. 45,45 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 20 g. Bei dem Fehlen jeder anatomischen Organveränderungen ist Vergiftung als Todesursache anzusehen.

Tier XXXII.

Weißschwarzes Kaninchen, weiblich, 2450 g.

26. 3. 06. 7.25 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

27. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.

12.15 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.

7.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene.

7.45 h. Tier wird plötzlich unruhig, starke Dyspnoe, Schreien, fällt zur Seite.

7.50 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2500 g!

Organe, auch Herz und Aorta: ohne Veränderung.

Ergebnis: Tier XXXII erhielt in 3 Injektionen innerhalb 3 Tagen 300 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg, d. h. 40,82 mg pro kg Gewicht. Gewichtszunahme von 50 g, die durch eine größere Mahlzeit leicht erklärt ist. Bei dem Fehlen anatomischer Organveränderungen ist Vergiftung als Todesursache anzusehen.

Tier XXXIII.

Graues Kaninchen, weiblich, 2350 g.

26. 3. 06. 7.30 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.

4.30 h. Tier wirft 6 Junge, 5 lebend, 1 tot.

30. 3. 06. Das tote Junge wird zerkleinert und mit Alk. abs. extrahiert. Der alkoholische Extrakt wird mit Bleizucker gereinigt, filtriert, H_2S hindurchgeleitet und abermals filtriert. Das Filtrat zeigt schwache, aber deutliche Fluoreszenz. Daher werden die 5 lebenden Jungen getötet und ihre Organe zusammen wie oben verarbeitet. Es läßt sich hierbei Hydrastinin durch die Fluoreszenz nachweisen, und zwar ist die Fluoreszenz intensiv in: Placenten, Blut,

Herz, Leber, Gehirn, Rückenmark, Magen und Darm und in der Gesamtmuskulatur. Die Fluoreszenz ist schwach, aber deutlich in: Milz, Nieren und Nebennieren und Lunge. Im aufgefangenen Fruchtwasser ist der Hydrastininnachweis negativ.

31. 3. 06. Tier gesund.
4.52 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
2. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
5.40 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene.
5.45 h. Tier wird unruhig, Zittern, leichte, kurzdauernde tonisch-klonische Krämpfe, tiefe Dyspnoe, Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten.
5.50 h. Unter tiefster Dyspnoe Exitus.

Sektion: Gewicht 1870 g.
Lungen: bronchopneumonische Herde.
Leber: Leberegel.
Nieren, Milz, Magen, Darm: ohne Veränderungen.
Genitalien: Status puerperalis, primipara.
Herz und Aorta: ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXXIII erhielt in 3 Injektionen innerhalb 8 Tagen 300 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg, d. h. 42,56 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 480 g. Bei dem Fehlen stärkerer Organveränderungen muß als Todesursache Vergiftung angenommen werden. Inwieweit für diese der Status puerperalis als prädisponierendes Moment wirksam war, entzieht sich der Beurteilung.

Tier XXXIV.

Schwarzweißes Kaninchen, weiblich, 2000 g.

26. 3. 06. 7.35 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
7.35 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
31. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
4.55 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
2. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
5.42 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
3. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
5.25 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
16. 5. 06. Tier gesund.
5.55 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene.
5.57 h. Unruhe, Zittern, leichte tonisch-klonische Krämpfe, kurzdauernder Opisthotonus.

6.10 h. Einige tetanische Streckkrämpfe, stertoröse Atemzüge. Atmung erlischt vor der Herzaktion.

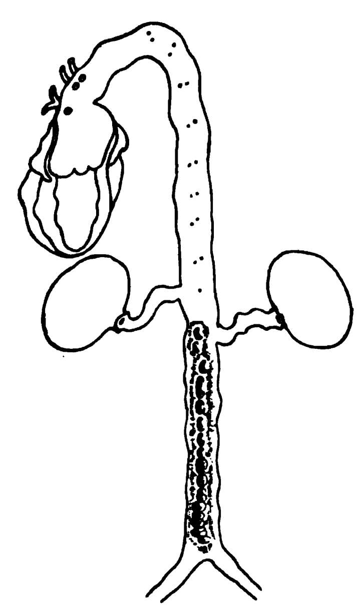
6.13 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 1590 g.

Lungen, Leber, Milz, Magen, Darm: ohne Veränderungen.

Herz: Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel.

Aorta: Aorta ascendens, Arcus aortae und Aorta descendens bis zu den Aa. renales ohne Veränderungen. Aorta abdominalis abwärts von der A. renalis sinistra zeigt bis zur Teilung in die Iliacae intensive sklerotische Beete von großer Ausdehnung.



Tier XXXIV.

Ergebnis: Tier XXXIV erhielt in 6 Injektionen innerhalb 52 Tagen 600 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg, d. h. 50 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 410 g. Eine Erklärung für die vereinzelt dastehende und auffallende Lokalisation der sklerotischen Veränderungen der Aorta steht nicht zur Verfügung. Inwieweit diese Veränderungen allein, inwieweit das Dazukommen der Giftwirkung oder die Kombination beider den Tod des Tieres verursacht haben, läßt sich nicht entscheiden.

Eine übersichtliche Vergleichung der Versuchsresultate dieser Serie ist in der nebenstehenden Tabelle gegeben.

Schlußsätze.

1. Hydrastinin erzeugt bei intravenöser Injektion am Kaninchen arterio-nekrotische Aortenveränderungen.
2. Diese treten in 90,9 % auf.
3. Der Tod bei der Hydrastininvergiftung erfolgt durch Respirationslähmung.

Hydrastinin.

Tier Nr.	Zahl d. Injektionen	Gewicht d. Tieres in g	Gewichtsverlust	Dosis in mg	Gesamtmenge Hydrastinin in mg	Dosis pro kg Gewicht in mg	Versuchsdauer in Tagen	Aortenveränderungen			
								makroskopisch	chemisch	mikroskopisch	Fett
XXIII	1	1500	—	150	150	100	—	—	—	—	—
XXIV	3	1300	—	125—200	525	96,16—153,85	7	—	—	—	—
XXV	4	1500	—	150—200	750	100,0 —133,33	8	+	—	+	?
XXVI	13	3600	1100	100—150	1800	27,78— 41,67	33	+	—	—	+
XXVII	23	2350	150	100—150	2450	42,55— 63,83	93	—	—	—	+
XXVIII	5	1850	650	100	500	54,0	49	+	—	+	+
XXIX	6	2750	520	100	600	36,36	46	+	—	+	+
XXX	9	2450	980	100	900	40,82	55	+	—	+	+
XXXI	3	2200	20	100	300	45,45	3	—	—	+	—
XXXII	3	2450	+50	100	300	40,82	3	—	—	+	+
XXXIII	3	2350	480	100	300	42,56	8	—	—	—	+
XXXIV	6	2000	410	100	600	50,0	52	+	—	+	+

4. Die klinischen Beobachtungen stimmen mit denen andrer Voruntersucher im wesentlichen überein.

5. Es gelingt, das Hydrastinin in allen Organen der vergifteten Tiere und in den Föten nachzuweisen. Der Nachweis im Fruchtwasser gelang nicht.

6. Über die letale Dose lassen sich nach den Untersuchungen des Verfassers nur schwer genaue Angaben machen. Die kleinste liegt bei 36,36 mg, die größte bei 153,85 mg pro kg Tier.

Literatur. Siehe Kap. VI.

VIII. Antidotarische Beeinflussung der gefäßverändernden Mittel. — Spermin.

Wir haben in einem vorhergehenden Kapitel die Wirkungen des Adrenalins und einer ganzen Reihe recht verschiedenartiger Körper, die teils organischer, teils anorganischer Natur sind, auf das Gefäßsystem des Kaninchens bei intravenöser Applikation besprochen.

Es ist klar, daß alle diese Stoffe, vom rein chemischen Gesichtspunkte aus betrachtet, nichts Gemeinsames miteinander haben. Denn es dürfte sich schwerlich ein gemeinsamer Gesichtspunkt für die chemische Betrachtung, z. B. des $Ba\ Cl_2$ oder des $Hg\ Cl_2$ einerseits und des Adrenalin oder Phloridzin andererseits, finden.

Aber auch vom biologisch-chemischen Standpunkte aus lassen sich, wie wir sehen werden, all diese Körper nicht — mindestens nicht ohne weiteres — unter einem einheitlichen Gesichtswinkel betrachten.

B. Fischer glaubte zunächst, da er bei seinen mit Adrenalin behandelten Tieren fast stets Glykosurie auftreten sah, für diese Wirkung die gleiche Komponente des Adrenalins wie für die Wirkung auf die Gefäße verantwortlich machen zu können.

Und in der Tat fand er auch die erwähnten Gefäßveränderungen bei der Behandlung der Tiere mit Phloridzin, bei der bekanntlich als charakteristische Wirkung Glykosurie auftritt. Aber er und viele andere fanden die Gefäßveränderungen auch bei der

Anwendung von Stoffen, die absolut keine Glykosurie hervorrufen. Überdies ist die Beobachtung von Fischer, daß bei Adrenalinbehandlung Glykosurie auftritt, keineswegs allgemein bestätigt worden.

Ein anderer Gesichtspunkt, der anfangs allgemeinere Bedeutung anzunehmen versprach, ist der, daß man die Adrenalinwirkung auf die Gefäße mit der Drucksteigerung im Gefäßsystem, die nach intravenöser Injektion dieses Stoffes auftritt, in Zusammenhang zu bringen versuchte.

Dieser Gesichtspunkt erschien wohl hauptsächlich deshalb bedeutungsvoll zu werden, da es gelang, mit fast allen Stoffen, die den Blutdruck im Gefäßsystem erhöhen, bei intravenöser Injektion derselben die „Adrenalinwirkungen" hervorzurufen.

Selbst die Tatsache, daß es gelungen ist, auch mit anderen Stoffen, die keine Blutdrucksteigerung hervorrufen, die Gefäßveränderungen zu erzeugen, würde nicht unbedingt gegen diese Annahme sprechen. Denn es ist mindestens denkbar, daß die gleichen oder ähnliche Veränderungen auf verschiedenen Wegen zustande kommen können, daß z. B. in unserem Falle die Gefäßveränderungen bei der einen Gruppe der angewandten Stoffe durch die Blutdrucksteigerung erzeugt werden, während bei den anderen Körpern, die auch diese Gefäßveränderungen hervorrufen, andere Verhältnisse, über die wir nicht orientiert sind, wirksam sind.

Wir sehen ja in den Gefäßveränderungen nur den schließlichen Effekt der Wirkung und können über das Zustandekommen desselben nur auf spekulativem Wege Schlüsse ziehen. Das eigentliche Zustandekommen selbst entzieht sich natürlich unserer Beobachtung völlig.

In der Tat wird noch von mancher Seite an der Annahme festgehalten, daß es die Blutdrucksteigerung ist, die bei den Stoffen, die „Adrenalinwirkung" auf die Gefäße haben, zur Geltung kommt.

So schreibt Marini z. B. die Adrenalin-Arterionekrose des Kaninchens lediglich der Blutdrucksteigerung zu, und Harvey sieht in der Blutdrucksteigerung, wenn auch nicht das alleinige, ausschlaggebende Moment für das Zustandekommen der Arterionekrose, doch ein wichtiges prädisponierendes Moment dafür. Ehe wir auf die Experimente eingehen, die die Annahme, daß es sich bei der Adrenalin-Arterionekrose um eine Wirkung handelt, die im wesentlichen durch die Blutdrucksteigerung bedingt ist,

derartig erschüttert haben, daß sie von vielen Seiten ganz aufgegeben oder doch sehr beschränkt worden ist, wollen wir das wenige, was über die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße selbst durch Experimente festgestellt ist, kurz erwähnen.

v. Frey experimentierte an ausgeschnittenen Ringen aus Gefäßen von Kälbern und Rindern, die er in eine Ringerlösung brachte, die Adrenalin enthielt. Die Gefäßringe verkürzten sich hierbei, und zwar stieg die Verkürzung sehr langsam an, konnte aber so hochgradig werden, als ob sie durch einen Induktionsstrom hervorgebracht worden wäre. Aus dieser langsam ansteigenden Verkürzungskurve glaubte v. Frey annehmen zu dürfen, daß es sich bei der Adrenalinwirkung nicht um eine Muskelwirkung, sondern um eine Wirkung auf die Gefäßnerven handelte. Ähnliche Experimente sind auch von B. Meyer angestellt worden. (Nebenbei bemerkt sei, daß die Adrenalinwirkung noch schwach aber deutlich auftritt, wenn in 15 ccm Blut resp. Nahrlösung nur 0,000015 mg (!) Adrenalin vorhanden ist.)

Diese Gefäßverengerung, die also durch Erregung der Vasokonstriktoren bedingt ist, kann, neben eventuell noch vorhandenen zentralen Wirkungen, als Ursache der Blutdrucksteigerung aufgefaßt werden.

Es liegt natürlich nun der Gedanke nahe, durch geeignete Stoffe, die im entgegengesetzten Sinne wirken, d. h. das Vasomotorenzentrum und die peripherischen vasomotorischen Nerven lähmen, diese Wirkung des Adrenalins auszuschalten. Solche Stoffe besitzen wir z. B. in den Nitriten.

Braun kombinierte so das Adrenalin mit Amylnitrit.

Klotz benutzte das Nitroglyzerin, das im wesentlichen dieselben Wirkungen wie die Nitrite ausübt.

Der Erfolg dieser Experimente war ein völlig negativer. Die Adrenalinveränderungen traten ein, ebenso als ob das Adrenalin allein angewandt worden wäre.

Dieselbe Erfahrung machte Mironescu. Er kombinierte das Adrenalin mit dem ziemlich ungiftigen Euphthalmin (einer Methylvinyldiazetonalkaminverbindung der Mandelsäure), das auch wie seine nahen Verwandten, die Eukaine gefäßerweiternd und somit blutdruckerniedrigend wirkt. Dieser Autor versucht aber das Phänomen durch die Beobachtung zu

erklären, daß der Blutdruck bei der gleichzeitigen Injektion beider Stoffe erst etwas ansteigt, um dann rapide herabzusinken. In diesem rapiden Abfall sieht er möglicherweise den Grund für das Zustandekommen der arterionekrotischen Veränderungen.

Auf anderem Wege suchten Lissauer sowie Loeb und Githens darzutun, daß es nicht die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins ist, die die Gefäßveränderungen verursacht.

Lissauer experimentierte mit Coffeïn. Er sah nach intravenöser Injektion dieses Stoffes, der bekanntlich exquisit blutdrucksteigernd wirkt, keine Arterionekrosen auftreten.

Loeb und Githens fanden, daß bei intravenöser Injektion von Pyrokatechin, einer Komponente des Adrenalins, die besonders stark blutdrucksteigernd wirkt, die auftretenden Gefäßnekrosen im Vergleich zu den durch Adrenalin erzeugten außerordentlich geringe waren.

Endlich sei noch eine Arbeit von Falk erwähnt. Falk fand, daß durch Mitinjektion verschiedener Substanzen die durch intravenöse Adrenalininjektionen hervorgerufene Arterionekrose gehemmt oder gehindert wurde. Er konnte dies experimentell nachweisen für: junge Bouillonkulturen von Staphylococcus aureus, abgetötete Staphylokokkenleiber, Pyocyaneusproteïn, Terpentinöl, Aleuronat, Jodipin und Sesamöl.

Andererseits fand Falk, daß der Prozeß der Gefäßerkrankung nach Adrenalin enorm gesteigert wurde durch subkutan eingebrachte, hauptsächlich nekrotisierende Körper, wie: Krotonöl, Gummigutti und Staphylokokkusgift.

Im allgemeinen weisen die Experimente von Braun, Klotz, Mironescu und Falk, die darauf beruhen, daß die blutdrucksteigernde Komponente des Adrenalins durch Kombination mit einem blutdruckerniedrigenden Stoffe ausgeschaltet werden soll, ganz erhebliche Ungenauigkeiten und Fehlerquellen auf, die in der Methode der Versuchsanordnung begründet sind. Wollte man exakt verfahren, so müßte:

1. für jedes Tier die Höhe des normalen Blutdrucks bestimmt werden,

2. die Erhöhung des Blutdrucks durch das betreffende Mittel festgestellt werden,

3. das antidotarische Mittel daraufhin untersucht werden, ob es auch an sich keine Veränderung erzeugt,

4. die Erniedrigungsquote des antidotarischen Mittels eruiert werden,

5. die Dose des antidotarischen Mittels bestimmt werden, die eine gewisse Blutdrucksteigerung gerade annulliert, ohne andererseits eine Blutdrucksenkung unter die Norm hervorzurufen.

Da sich sicher die einzelnen Individuen nicht völlig gleich verhalten, so müßten diese Experimente zuvor an jedem Tiere angestellt werden, ehe es zu dem eigentlichen Versuch benutzt würde. Es ist kaum wahrscheinlich, daß die Tiere diese nicht unerheblichen Eingriffe überstehen würden, und selbst wenn es der Fall wäre, so würde erstens ihre vitale Energie erheblich reduziert sein, zweitens aber hätten sie ja bereits unter der Einwirkung obiger Mittel gestanden, so daß auch dann das Ergebnis kein absolut einwandsfreies wäre.

Jedenfalls ist soviel sicher, daß die Experimente der Autoren, die das Adrenalin mit blutdruckerniedrigenden und andren Stoffen kombinierten, mit sehr viel Kritik und Reserve aufgenommen werden müssen.

Der Verfasser möchte gleich an dieser Stelle darauf aufmerksam machen, daß er bei seinen eigenen Experimenten, die nachher zur Besprechung gelangen, diese soeben gerügten Ungenauigkeiten, die in dieser ganzen Experimentanordnung liegen, selbst nicht hat umgehen können.

Die Fehlerquelle ist indessen vielleicht hier aus mehreren Gründen keine besonders große, denn

1. ist das S p e r m i n , mit dem Verfasser experimentierte, ein absolut ungiftiger Körper,

2. besitzt es eine so intensive gefäßerweiternde und blutdruckerniedrigende Eigenschaft, daß angenommen werden konnte, daß bei den kombinierten Darreichungen die Blutdrucksteigerung völlig aufgehoben worden sei.

Es käme also höchstens die Möglichkeit in Frage, ob nicht eventuell eine Blutdruckerniedrigung unter die Norm zustande gekommen wäre. Daß durch eine solche aber Gefäßveränderungen hervorgerufen würden, ist bisher noch nicht bekannt geworden.

Die Schlüsse, die aus den Experimenten von Braun, Klotz u. a. gezogen worden sind, können dahin zusammengefaßt werden, daß die Adrenalinwirkung eine doppelte ist. Einmal bewirkt dieser Stoff eine Blutdrucksteigerung. Damit aber ist seine Wirksamkeit noch keineswegs erschöpft, es kommt vielmehr dann eine spezifisch toxisch wirkende Komponente zur Geltung, die die bekannten arterionekrotischen Veränderungen bedingt.

Die Blutdrucksteigerung würde dann höchstens ein prädisponierendes Moment für das Zustandekommen der Gefäßerkrankungen darstellen.

Diese toxische Komponente des Adrenalins, die — wenigstens im Tierexperiment — von der blutdrucksteigernden abgetrennt werden kann, wenn wir die Experimente einmal für einwandsfrei ansehen wollen, ist im näheren nicht bekannt. Kolisch suchte sie zunächst in einer Amino-(NH_2)Gruppe, da er gefunden zu haben glaubte, daß nur die Stoffe, die eine NH_2-Gruppe enthalten, die Gefäßveränderungen hervorzurufen vermögen. Er mußte indessen diese Annahme selbst fallen lassen, nachdem er die Gefäßerkrankungen auch bei Anwendung des Phloridzins auftreten sah, das überhaupt kein N. enthält.

Seitdem sind noch sehr viele andere Stoffe, die auch N-frei sind, gefunden, mit denen arterionekrotische Erkrankungen hervorgerufen werden konnten.

In neuester Zeit ist von Loeb ein Zusammenhang in der chemischen Konstitution einer Reihe von Arterionekrose erzeugenden Stoffen beschrieben worden, den er selbst mit dem bislang einzig dastehenden Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution und anatomischer Veränderung für die anästhesierenden Körper der Kokainreihe vergleicht.

Er glaubt nämlich nachgewiesen zu haben, daß aliphatische Aldehyde, nicht aber Furfurol und aromatische Aldehyde, typische Arterienveränderungen hervorzurufen vermögen.

Die aliphatischen Aldehyde, mit denen er Arterionekrose erzeugen konnte, waren: Formaldehyd, Formaldehydnatriumbisulfit, Helmitol (= Anhydromethylen-zitronensaures Hexamethylentetramin), Valeraldehyd, Oenantaldehyd,

Zitral. Nicht dagegen gelang es ihm, Arterionekrose hervorzurufen mit Furfurol. Ebenso versagten die aromatischen Aldehyde: Benzaldehyd, Salizylaldehyd und Zimtaldehyd.

Trotzdem wird man vom rein chemischen Standpunkte aus dieser Frage im allgemeinen bei der großen Verschiedenartigkeit der Stoffe, die arterionekrotische Veränderungen zu erzeugen vermögen, kaum näher kommen können.

Ist nun die Adrenalinwirkung eine spezifisch toxische und von der Blutdrucksteigerung mehr oder weniger unabhängig, so ist es naturgemäß ein aussichtsloses Unternehmen, nach einem Körper zu suchen, der die Adrenalinwirkungen zu annullieren vermag.

Vom rein empirischen Gesichtspunkte aus, auf Grund der alten Tatsache, daß Jod und Jodpräparate sich bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen, speziell der Arteriosklerose, von alters her eines guten Rufes erfreuen, kam Korány und, durch ihn angeregt, Boveri dazu, Versuche zu machen, die Adrenalinwirkung durch gleichzeitige Applikation von Jodipin zu annullieren.

Sie hatten dabei nach ihrer Angabe sehr günstige Erfolge.

Von anderer Seite indessen sind diese Erfolge nicht bestätigt worden. Klieneberg widerlegt die Anschauung, daß Jod die Adrenalin-Arterionekrose zu hindern vermag. Biland behauptet, daß Jodkali die Adrenalinwirkung sogar noch steigere, und Hedinger und Loeb endlich neigen der Anschauung zu, daß Jodkali allein schon adrenalinähnliche Wirkungen hervorzubringen vermöge.

Wie dem auch sei, jedenfalls scheinen auch hier, wie in der Therapie der Gefäßerkrankungen, die Wirkungen des KJ zweifelhafte und keineswegs konstante zu sein.

Es sind nun drei Gesichtspunkte, die den Verfasser dieser Arbeit bewogen, mit einem Stoffe Versuche anzustellen, mit dem bisher noch keine Versuche über antidotarische Wirkungen gegenüber „adrenalinartig" wirkenden Substanzen gemacht worden sind.

Es lag nicht im Rahmen meiner Arbeit, mit dem Adrenalin selbst zu experimentieren, sondern ich kombinierte diesen Stoff, das Sperminum hydrochloricum (Poehl), mit anderen Stoffen, die Adrenalinwirkung zeigen, nämlich dem

Chlorbaryum und dem Hydrastinin. Die leitenden Gesichtspunkte für die Anwendung gerade des Spermins waren die folgenden:

1. Das Spermin besitzt nach Kakowsky eine sehr starke gefäßerweiternde und blutdruckherabsetzende Wirkung, die er an den Koronararterien nachwies. Die blutdruckerniedrigende Wirkung des Spermin war stärker als die einer Reihe anderer von ihm untersuchter, ebenfalls blutdruckerniedrigender Mittel.

2. Das Spermin übt einen günstigen spezifischen Einfluß auf den motorischen Apparat des Herzens aus. Es beseitigt Arrhythmie, Bradykardie und andere Abnormitäten der Herztätigkeit, indem es gewissermaßen tonisierend auf den motorischen Apparat einwirkt.

3. Das Spermin ist selbst in größeren Dosen ungiftig. Es liegt nun der Gedanke nahe, daß durch das Zusammenwirken dieser Eigenschaften eine antidotarische Wirkung des Spermin gegenüber adrenalinartig wirkenden Stoffen hervorgerufen werden könne. Es liegen auch schon insofern Vorexperimente vor, als Kakowsky die Beobachtung machte, daß ein durch Digitalisinfus vergiftetes Herz durch Spermin wieder entgiftet werden konnte.

4. Nach Experimenten von Poehl „wirken Nebennierensubstanz und Brenzkatechin als Katalysatoren, während im Gegensatz dazu Spermin auf oxydative Prozesse katalytisch wirkt".

5. Nach den Experimenten von J. Baum ist das Spermin bei lokaler Anwendung ein absoluter Antagonist des Adrenalins.

Eine andere Frage scheint indessen von vornherein erwogen werden zu müssen. Kakowsky machte darauf aufmerksam, daß das Spermin nur auf männliche Tiere in diesem Sinne wirkt, während es weibliche vielleicht geradezu schädigt. Es muß also jedenfalls bei den Sperminexperimenten stets auf das Geschlecht der Tiere geachtet werden, wofern sich diese der Nachprüfung sehr bedürftige Angabe bewahrheiten sollte.

a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Als Versuchstiere wurden zwei Kaninchen (männlich und weiblich) von 2750 bzw. 2700 g benutzt und mit intravenösen

Injektionen behandelt. Das benutzte Präparat war das Originalpräparat Sperminum hydrochloricum (Poehl) pro injectione sterilisatum, das mir auf meine Bitte bereitwilligst von Herrn Professor v. Poehl zur Verfügung gestellt wurde. Es kommt in kleinen Glasampullen von etwa 2 ccm Inhalt in den Handel. Es enthält in einer physiologischen Na Cl-Lösung 2% salzsauren Spermins.

Klinische Allgemeinerscheinungen wurden durch das Präparat nicht ausgelöst. Es wurden weder irgendwelche Reaktionen von seiten des Zirkulations- noch des Nervensystems, weder des Respirations- noch des Magendarmtraktus beobachtet. Die Tiere zeigten vielmehr in Freßlust wie Bewegungen und sonstigem Verhalten ein unverändertes Wohlbefinden, das auch durch die in Fall XXXVI verabreichte Dosis von 480 mg nicht geändert wurde.

Nur eine auffallende Tatsache wurde festgestellt. Tier XXXV war weiblich. Bei ihm, das nur die Hälfte des Quantums Spermin wie Tier XXXVI erhielt, das männlich war, zeigte sich, daß es fast ein Drittel seines Körpergewichtes im Laufe des Versuches verloren hatte. Es kann dies natürlich möglicherweise nur ein Zufall sein, daß dieser Gewichtsverlust, und zwar bei seiner Größe ein bedeutender, dem man Bedeutung beilegen darf, gerade das Weibchen betraf, während er bei dem Männchen vermißt wurde. Anderseits glaubte auch schon Kakowsky gewisse Anhaltspunkte dafür gefunden zu haben, daß das Spermin nur günstig auf die männlichen Tiere, auf die weiblichen dagegen eher ungünstig einwirkte. Wenn man derartigen Angaben auch stets mit aller Reserve gegenübertreten wird, so ist es auffallend, wenn verschiedene Untersucher auf ganz verschiedenen Wegen und gewissermaßen wegen des Unwahrscheinlichen der Tatsache nur widerstrebend zu dem gleichen Schlusse gelangen.

Angenommen, es sollte sich bei zahlreichen Versuchen diese Tatsache bestätigen, zu deren Beweis diese eine Beobachtung selbstverständlich nicht dienen kann, so wäre vielleicht eine Erklärung hierfür gar nicht einmal zu schwierig.

Ich möchte als Analogon hierfür ein Beispiel aus der Immunitätslehre heranziehen. Wenn man z. B. beim Typhus dem Menschen abgetötete Typhuskulturen einverleibt, so erzeugt man bei ihm

eine aktive Immunität. Dem Eintritt dieser aktiven Immunität geht aber ein mehr oder weniger heftiger Kampf des Organismus mit den eingeführten Stoffen vorher. Die eingeführten Stoffe sind nun die abgetöteten Bakterienleiber und eventuell deren Toxine und Stoffwechselprodukte, also jedenfalls Körper, welche zunächst als Eiweißkörper anzusprechen sind oder ihnen mehr oder weniger nahe stehen. Durch den Zerfall dieses körperfremden Eiweißes können nun im Organismus sehr starke klinische Erscheinungen ausgelöst werden, die sich in hohen Temperaturen, Reaktion des Zentralnervensystems, ja eventuell in Kollaps äußern können.

Wenn wir nun in solchen und ähnlichen Fällen erleben, daß derartige Reaktionen auftreten nach Einführung von Eiweißstoffen, die sich höchst wahrscheinlich nur in sehr feiner Weise von den Eiweißkörpern des menschlichen Organismus unterscheiden, so wäre vielleicht die Vorstellung auch nicht zu schwierig, daß das Spermin in ähnlichem Sinne wirken könnte. Das Spermin wird hergestellt aus Stierhoden und enthält als wichtigstes Prinzip den Extrakt der männlichen Geschlechtszellen. Nun wissen wir aber, daß gerade den Keimzellen eine außerordentlich vitale, kinetische Energie innewohnt. Es wäre also vielleicht wohl denkbar, daß die männlichen und weiblichen Keimzellen sich durch irgendwelche chemischen Verschiedenheiten ihrer Eiweißkörper unterschieden. Dann könnte es aber auch nicht wunder nehmen, wenn ein stark prozentiger Extrakt derartiger Stoffe ähnlich wie beim Typhusimmunserum mehr oder weniger starke Körperreaktionen auslösen würde.

Es sind dies spekulative Betrachtungen, die naturgemäß keinerlei Anspruch auf Richtigkeit machen wollen, die aber vielleicht geeignet sind, die zunächst höchst unwahrscheinlich klingende Beobachtung, daß das Spermin auf die männlichen Tiere günstig, auf die weiblichen aber ungünstig wirke, in den Bereich der Möglichkeit zu rücken.

b) Tierexperimente.

Tier XXXV.

Grauweißes Kaninchen, weiblich, 2750 g.

27. 7. 06. 4.30 h. 0,02 g Spermin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
28. 7. 06. 10.35 h. 0,02 g „ „ „ „ „ „

30. 7. 06. 10.40 h. 0,02 g Spermin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
31. 7. 06. 10.30 h. 0,02 g „ „ „ „ „ „
1. 8. 06. 10.10 h. 0,02 g „ „ „ „ „ „
7. 8. 06. 4.40 h. 0,02 g „ „ „ „ „ „
8. 8. 06. 10.00 h. 0,02 g „ „ „ „ „ „
9. 8. 06. 4.00 h. 0,02 g „ „ „ „ „ „
10. 8. 06. 4.50 h. 0,02 g „ „ „ „ „ „
11. 8. 06. 10.00 h. 0,02 g „ „ „ „ „ „
13. 8. 06. 10.00 h. 0,02 g „ „ „ „ „ „
14. 8. 06. 10.00 h. 0,02 g „ „ „ „ „ „

Da das Tier unverändertes Wohlbefinden zeigt, wird es am 15. 8. 06 getötet.

Sektion: Gewicht 2020 g.

Alle Organe, besonders Herz und Aorta: ohne Veränderungen.

Im Harn aus der Blase: 0 Sach., reichlich Alb.

Ergebnis: Tier XXXV erhielt in 12 Injektionen innerhalb 19 Tagen 240 mg Spermin in Dosen von 20 mg, d. h. 7,3 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 730 g. Da das Tier weder klinische Erscheinungen noch anatomische Organ-Veränderungen zeigte, muß Spermin als ungiftig angesehen werden. Auffallend ist nur der Verlust von fast einem Drittel des Körpergewichts. Mangels jeder andern Erklärung wäre eventuell daran zu denken, daß sich in dieser möglicherweise die bereits von Kakowsky beobachtete Eigenschaft des Spermins zeigt, auf den weiblichen Organismus ungünstig einzuwirken.

Tier XXXVI.

Graues Kaninchen, männlich, 2700 g.

27. 7. 06. 4.35 h. 0,04 g Spermin in beide Ohrvenen, keine Reaktion.
28. 7. 06. 10.40 h. 0,04 g Spermin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
30. 7. 06. 10.45 h. 0,04 g „ „ „ „ „ „
31. 7. 06. 10.35 h. 0,04 g „ „ „ „ „ „
1. 8. 06. 10.15 h. 0,04 g „ „ „ „ „ „
7. 8. 06. 4.45 h. 0,04 g „ „ „ „ „ „
8. 8. 06. 10.05 h. 0,04 g „ „ „ „ „ „
9. 8. 06. 4.05 h. 0,04 g „ „ „ „ „ „
10. 8. 06. 4.55 h. 0,04 g „ „ „ „ „ „
11. 8. 06. 10.05 h. 0,04 g „ „ „ „ „ „
13. 8. 06. 10.05 h. 0,04 g „ „ „ „ „ „
14. 8. 06. 10.05 h. 0,04 g „ „ „ „ „ „

Da das Tier dauernd Wohlbefinden zeigt, wird es am 15. 8. 06 getötet.

Sektion: Gewicht 2670 g.

Alle Organe, besonders Herz und Aorta: ohne Veränderungen.

Im Harn aus der Blase: 0 Sach., reichlich Alb.

Ergebnis: Tier XXXVI erhielt in 12 Injektionen innerhalb 19 Tagen 480 mg Spermin in Dosen von 40 mg, d. h. 14,8 mg pro kg Gewicht. Da das Tier keinerlei klinische Erscheinungen wie anatomische Organveränderungen zeigte, muß Spermin als ungiftig angesehen werden.

Aus diesen Versuchen lassen sich als Endergebnis folgende Schlußsätze gewinnen.

1. Spermin ist selbst in größeren Dosen ungiftig.
2. Spermin löst keinerlei klinische Allgemeinerscheinungen aus.
3. Spermin wirkt möglicherweise auf weibliche Tiere ungünstig ein.
4. Infolge seiner unschädlichen Wirkung, wie seiner eingangs dargelegten günstigen Einflüsse scheint Spermin geeignet zu sein, als antidotarisches Mittel gegen die gefäßschädigenden Wirkungen der untersuchten Präparate versucht zu werden.

Literatur.

(Siehe auch die Literatur zu Kapitel IV.)

1. v. Frey, Sitzungsbericht der Phys.-med. Ges. zu Würzburg, Sitzung vom 25. Januar 1905.
2. Kakowsky, Archives int. de Pharmacodyn. et de Ther., 1905, Vol. 15.
3. Kobert, R., Lehrbuch der Intoxikationen. II. Aufl. Stuttgart. 1902/6.
4. Maurus, Deutsche Ärztezeitung, 1906, H. 13, S. 295.
5. v. Poeh , A., Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther., 1905-06, Bd. 9.
6. Fürst v. Trachanoff, Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther., 1905-06, Bd. 9.

IX. Chlorbaryum + Spermin.

a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Da die Wirkungsweise des $BaCl_2$ in Kapitel V und die des Spermins in Kapitel VIII eingehend erörtert sind, kann ich dieselben hier übergehen und mich lediglich auf die Beobachtungen beschränken, die durch die Kombination beider Mittel hervorgerufen wurden.

Die Kombination wurde in verschiedener Weise ausgeführt.

Modus I: Es wurden 0,02 g Spermin in die Ohrvene injiziert und darauf getrennt vom Spermin 0,025 g $BaCl_2$.

Wurde die Menge des $BaCl_2$ derart getrennt, daß 0,015 g intravenös und 0,01 g subkutan injiziert wurde, so ließ sich auf diese Weise ein Unterschied in der Wirkung nicht feststellen.

Modus II: Es wurden die zur Injektion erforderlichen Mengen 0,02 g Spermin und 0,025 g $BaCl_2$ in sterilem Gefäße gut gemischt. Die Mischung blieb klar. Sie wurde dann für 24 Stunden im Eisschranke aufbewahrt, ohne Veränderungen zu zeigen, die auch dann fehlten, wenn die Mischung nun im Wasserbade auf Körpertemperatur erwärmt wurde.

Die Injektionen wurden dann mit dieser Mischung vorgenommen.

Modus III: Es wurde zuerst die Menge des $BaCl_2$ injiziert, und zwar 0,015 g intravenös und 0,01 g subkutan, und darauf, getrennt hiervon, 0,02 g Spermin.

Auf Grund theoretischer Erwägungen ließ sich annehmen, daß der Modus I derjenige sein könnte, der eventuell am ehesten die Wirkung des $BaCl_2$ hintanhalten könnte. Wurde doch bei dieser Darreichungsform durch das zuerst applizierte Spermin das Gefäßsystem in einen Dilatationszustand versetzt. Wenn nun das $BaCl_2$ ein Gefäß von normalem Tonus zur Kontraktion bringt, so war es doch fraglich, ob es imstande sei, diese Wirkung auch an einem Gefäßsystem zu entfalten, das sich im Zustande der Dilatation befindet. Diese Annahme schien eine gewisse Bestätigung zu finden in den je zwei ersten Injektionen bei Tier XXXVII und XXXIX. Während bei beiden Tieren bei den ersten beiden nach dem Modus I vorgenommenen Injektionen keine Reaktion eintrat, blieb eine solche keinmal aus, wenn beide Mittel in Mischung gegeben wurden.

Diese Beobachtung kann indessen insofern ein Zufall sein, als bei Tier XL die zwei ersten, bei Tier XLII die drei ersten Injektionen nach dem Modus II auch keine Reaktion auslösten.

Über die Angriffsweise der beiden Substanzen bei dem Modus II ist es schwer, auch nur eine Vermutung auszusprechen. Da durch das Vermischen eine Veränderung beider Substanzen nicht vorzugehen scheint, muß man annehmen, daß ihre Wirkung parallel

und unabhängig voneinander im Gefäßsystem angreift. Es dürfte gerade bei diesem Modus am meisten darauf ankommen, daß die dem Kontraktions- und dem Dilatationsmittel innewohnenden Energiemengen zum mindesten adäquat, eher noch das Dilatationsmittel im Überschuß vorhanden sein müssen, um die Kontraktionswirkung zu verhüten.

Ich habe aber im vorhergehenden Kapitel auseinandergesetzt, an welchen Schwierigkeiten diese absolut genaue Dosierung scheitert.

Vielleicht ist es dem Prävalieren des $BaCl_2$ zuzuschreiben, daß in den meisten Fällen der nach dem Modus II ausgeführten Injektionen die Reaktionen auftraten. Und zwar machte es fast den Eindruck, als wenn ihre Intensität eher stärker war, als ohne gleichzeitige Darreichung des Spermin — mit Ausnahme der vorher erwähnten Injektionen bei Tier XL und XLII.

Bei dem Modus III endlich liegen die Verhältnisse so, daß bei dem durch die Darreichung von $BaCl_2$ kontrahierten Gefäßsystem durch nachträgliche Injektion des gefäßdilatierenden Spermin der normale Gefäßtonus wiederhergestellt werden soll. Wenn dies überhaupt möglich ist, so muß vielleicht in diesem Falle die Menge des Dilatationsmittels eine ganz besonders große sein, um das kontrahierte Gefäßsystem von seinem Kontraktionszustande zu befreien und zu normaler Weite, eventuell gar zur Dilatation zu bringen.

Nach dem Modus III wurde nur ein Tier XXXVIII behandelt. Nach der Applikation des $BaCl_2$ trat zunächst prompt eine Reaktion auf. Nach Abklingen derselben wurde das Spermin injiziert. Auffallenderweise wurde nun durch die Injektion des Spermin die vorher überstandene Reaktion mit erneuter und gesteigerter Heftigkeit ausgelöst, so daß das Tier sogar im Anfall zugrunde ging. Eine Erklärung für diese merkwürdige Erscheinung steht mir nicht zur Verfügung.

Was die Reaktionen selbst betrifft, so waren sie qualitativ nicht verschieden von den in Kapitel V beschriebenen, die vom $BaCl_2$ allein hervorgerufen wurden. Kau- und Schmeckbewegungen, Unruhe, Harn- und Kotentleerungen, Durchfall, Dyspnoe, Störungen der Motilität wie: Mattigkeit, tonisch-klonische Krämpfe, Opisthotonus, Lähmungen und Exitus traten trotz gleichzeitiger Darreichung des Spermin genau so auf, als ob $BaCl_2$ allein gegeben

wäre. Auch die Schwankungen in der Toleranz, die Ungesetzmäßigkeit in dem Eintritt der Reaktion wurden in gleicher Weise beobachtet.

Während ich in der Serie der in Kapitel V beschriebenen Experimente mit Ba Cl_2 keine Gelegenheit hatte, die Wirkung dieser Substanz auf die schwangere Gebärmutter zu studieren, bot sich mir eine solche in dieser Versuchsreihe bei Tier XLII. Das Tier, eine Pluripara, befand sich am Ende der Trächtigkeit. Es erhielt sechs Injektionen von je 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl_2, also im ganzen 0,12 g Spermin und 0,15 g Ba Cl_2. Nach der letzten Injektion wurde ein totes, ausgetragenes Junges mit Placenta ausgestoßen, und bei der wenige Stunden danach folgenden Sektion wurde ein weiteres ausgetragenes totes Junges im Uterus gefunden.

Wie ist nun diese Abortivwirkung zu erklären?

Aus theoretischen Gründen darf man vielleicht annehmen, daß zunächst dem Spermin hierfür kein Gewicht beizulegen ist. Wenigstens sind bisher keine Tatsachen bekannt, die dafür sprechen, daß gefäßdilatierende Mittel durch ihre spezifische Wirkung einmal das Zentrum der Uterusbewegung oder die nervösen Elemente des Uterus selbst beeinflussen, anderseits etwa durch Veränderung der Blutzirkulation des Fötus diesen zu schädigen vermögen.

Anders liegen die Verhältnisse für das Ba Cl_2. Auch für dieses ist es nicht bekannt, daß es etwa eine spezifische Wirkung auf die zentralen oder peripherischen Nervenapparate der Gebärmutter besitzt, und auch wohl nicht wahrscheinlich. Die abortive Wirkung kann indessen unschwer erklärt werden durch die starke gefäßkontrahierende Wirkung dieser Substanz. Durch die starke Gefäßkontraktion können die Ernährungsbedingungen des Fötus ganz erheblich verändert werden. Die Kommunikation zwischen mütterlichem und fötalem Blute wird allmählich oder plötzlich eine geringere, bis eventuell stellenweise völlig aufgehobene, der placentare Kreislauf ist unterbrochen, und die Frucht geht infolge O-Mangels an Erstickung zugrunde.

Es lag nicht im Rahmen meiner Arbeit, auf die im vorhergehenden durch die Stipulierung der drei Modi angedeuteten Fragen eine erschöpfende Antwort zu geben. Die Überwindung der Schwierigkeiten der Vorversuche und die Ausarbeitung einer

exakten Technik würden dankenswerte Probleme weiterer Arbeiten sein.

Für die Zwecke meiner Untersuchungen kam lediglich die Frage in Betracht: Gelingt es, durch die kombinierte Darreichung von Spermin, die durch $BaCl_2$ bedingten Gefäßveränderungen zu verhindern oder nicht?

b) Tierversuche.

Tier XXXVII.

Blaugraues Kaninchen, männlich, 2970 g.

16. 7. 06. 6.25 h. 0,02 g Spermin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion; darauf 0,015 g $Ba\,Cl_2$ in die rechte Ohrvene und 0,01 g $Ba\,Cl_2$ subkutan, keine Reaktion.

17. 7. 06. 10.0 h. 0,02 g Spermin in die rechte Ohrvene, darauf 0,015 g $Ba\,Cl_2$ in die rechte Ohrvene und 0,01 g $Ba\,Cl_2$ subkutan, keine Reaktion.

18. 7. 06. Es wird 0,04 g Spermin mit 0,05 g $Ba\,Cl_2$ gemischt. Die Mischung bleibt klar. Auch nach 24 stündigem Aufenthalt im Eisschrank tritt keine Fällung auf, ebensowenig wie beim Erwärmen auf Körpertemperatur.

19. 7. 06. 5.25 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g $Ba\,Cl_2$ in die rechte Ohrvene, Tier macht sofort angstvolle, unkoordinierte Sprünge, fällt zur Seite, tiefe Dyspnoe. Künstliche Atmung.

5.27 h. Richtet sich spontan auf, zeigt aber noch etwas Unruhe und macht kranken Eindruck.

20. 7. 06. 5.20 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g $Ba\text{-}Cl_2$ in die rechte Ohrvene, Tier zunächst ganz ruhig.

5.22 h. Macht stürmische Sprünge, rennt mit dem Kopf gegen Wände und Ofen, fällt dann zur Seite, tiefe Dyspnoe. Fünf Minuten künstliche Atmung.

5.27 h. Richtet sich spontan auf, sitzt aber noch krank da.

5.35 h. Zeigt Lähmungen der hinteren Extremitäten, stark beschleunigte Atmung, etwa 240 in der Minute.

7.0 h. Macht kranken Eindruck, Atmung etwa 200 in der Minute, auf die Seite gelegt, kann es sich nicht aufrichten.

8.45.h. Nachdem das Tier dauernd auf der Seite gelegen, bekommt es noch einmal einen Anfall von tiefer Dyspnoe mit angstvollen Sprüngen, erholt sich aber sehr schnell.

10.0 h. Wird von zwei Hunden totgebissen.

21. 7. 06 Sektion: Gewicht 2800 g.

Bauchhöhle erfüllt von flüssigem Blut. Die Ursache hierfür wird in einer Zerreißung der Art. renalis dextra und Art. meseraica sup. gefunden.

Alle Organe stark anämisch.

Herz und Aorta sowie Karotiden, Anonyma, Renales, Iliacae und Pulmonalis ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXXVII erhielt in 4 Injektionen innerhalb 5 Tagen 0,08 g Spermin und 0,1 g Ba Cl_2 intravenös in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl_2, d. h. 0,0067 g Spermin und 0,0085 g Ba Cl_2 pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 170 g. Tier stirbt infolge eines Traumas durch Ruptur der Art. renalis dextr. und meseraica sup. Pathologisch-anatomische Veränderungen fehlen.

Tier XXXVIII.

Graues Kaninchen, männlich, 2370 g.

16. 7. 06. 6.30 h. 0,015 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene, Tier macht sofort Sprünge, tonisch-klonische Krämpfe, fällt zur Seite, tiefe Dyspnoe. Künstliche Atmung.

6.35 h. Richtet sich spontan auf. 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, ohne weitere Reaktion.

6.37 h. 0,02 g Spermin in die rechte Ohrvene, Tier fällt sofort unter tonisch-klonischen Krämpfen zur Seite, starker Opisthotonus, tiefe Dyspnoe trotz künstlicher Atmung.

6.40 h. Exitus.

Sektion: Herz: Koronararterien mit Blut prall gefüllt, ebenso die Vorhöfe und das rechte Herz, linker Ventrikel in Diastole.

Aorta sowie Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae ohne Veränderungen.

Lungen: zahlreiche kleine Ekchymosen der Pleura.

Darm: in ganzer Ausdehnung ad maximum kontrahiert.

Ergebnis: Tier XXXVIII erhielt eine Injektion von 0,015 g Ba Cl_2 intravenös und 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, darauf 0,02 g Spermin intravenös, d. h. pro kg Gewicht 0,01 g Ba Cl_2 und 0,0085 g Spermin. Tier stirbt 10 Minuten nach der Injektion an Vergiftung. Pathologisch-anatomische Veränderungen fehlen.

Tier XXXIX.

Weißes Kaninchen, männlich, 1840 g.

16. 7. 06. 6.45 h. 0,02 g Spermin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion; darauf 0,015 g Ba Cl_2 in die rechte Ohrvene und 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, keine Reaktion.

17. 7. 06. 10.05 h. 0,02 g Spermin in die linke Ohrvene, keine Reaktion; darauf 0,015 g Ba Cl_2 in die linke Ohrvene und 0,01 g Ba Cl_2 subkutan, ohne Reaktion.

19. 7. 06. 5.35 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl_2 gemischt in die linke Ohrvene; Tier macht sofort angstvolle, ungestüme Sprünge, fällt zur Seite, erholt sich aber nach wenigen Sekunden,

richtet sich spontan auf, hüpft umher und macht gesunden Eindruck.

6.30 h. Tier liegt wie tot auf der Seite, 5 Minuten künstliche Atmung.

6.35 h. Richtet sich spontan auf.

7.30 h. Liegt wieder wie tot da, 5 Minuten künstliche Atmung.

7.35 h. Richtet sich spontan auf und erholt sich langsam.

20. 7. 06. 5.31 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl_2 in die linke Ohrvene, zunächst keine Reaktion.

5.33 h. Tonisch-klonische Krämpfe, angstvolle Sprünge, fällt wie tot zur Seite, tiefe Dyspnoe, 7 Minuten künstliche Atmung.

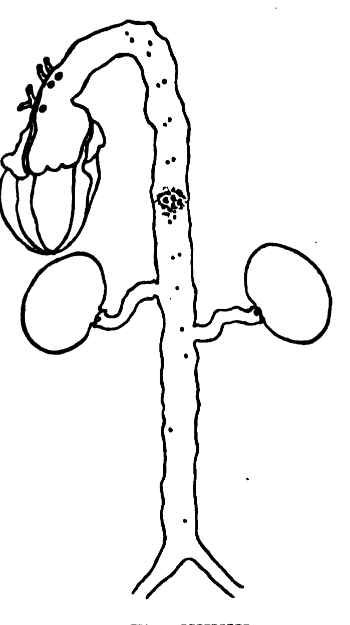
5.40 h. Richtet sich spontan auf, Lähmung der hinteren Extremitäten, macht schwerkranken Eindruck.

7.00 h. Macht noch schwerkranken Eindruck; auf die Seite gelegt, kann es sich nur mit vieler Mühe aufrichten.

23. 7. 06. Tier hat gut gefressen, macht gesunden Eindruck.

10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl_2 in die r e c h t e Ohrvene, zunächst keine Reaktion.

10.21 h. Tier macht angstvolle Sprünge, rennt mit dem Kopfe gegen die Wand, fällt wie tot zur Seite, Atmung sistiert fast völlig. 7 Minuten künstliche Atmung.



Tier XXXIX.

10.28 h. Beginnt wieder spontan zu atmen, doch noch tief dyspnoisch, von Zeit zu Zeit muß noch künstliche Atmung wiederholt werden, auch kehren Anfälle von unkoordinierten Sprungbewegungen noch wieder. Lähmung besonders der linken Seite, auf die das Tier schlaff herüberfällt.

2.00 h. Erst jetzt Tier ziemlich erholt, sitzt aufrecht, zeigt beim Hüpfen keine Lähmungen mehr.

24. 7. 06. 5.05 h. 0,02 g Spermin und 0,015 g Ba Cl_2 in die linke Ohrvene und 0,01 g Ba Cl_2 subkutan.

5.06 h. Tier macht sehr heftige Sprünge, fällt wie tot zur Seite,

tiefste Dyspnoe, auch durch künstliche Atmung nicht zu beheben.

5.12 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 1610 g.

Aorta descendens zeigt zwischen dem 6. und 7. Paare der Aa. intercostales 4 kleine Dellen. Andere Gefäße unverändert.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXXIX erhielt in 6 Injektionen innerhalb 9 Tagen 0,12 g Spermin und 0,15 g Ba Cl_2 intravenös, in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl_2, d. h. pro kg Gewicht 0,01 g Spermin und 0,014 g Ba Cl_2. Gewichtsverlust 170 g. Da die geringen Veränderungen der Aorta zur Erklärung der Todesursache nicht ausreichen, muß als solche Vergiftung angenommen werden.

Tier XL.

Graues Kaninchen, weiblich, 3470 g.

20. 7. 06. 5.40 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl_2 in frischer Mischung in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

23. 7. 06. 10.30 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl_2 in frischer Mischung in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

24. 7. 06. 5.40 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Ba Cl_2 in frischer Mischung in die linke Ohrvene, sofort Kau- und Schmeckbewegungen, Tier matt.

5.50 h. Tier frißt ruhig.

6.35 h. Tier schreit plötzlich laut auf, zeigt Lähmungen aller Extremitäten, tiefe Dyspnoe, die auch durch künstliche Atmung nicht mehr zu beheben ist.

6.42 h. Exitus.

Sektion: Bauchhöhle ist erfüllt von flüssigem Blute. Da indessen nirgends eine Gefäßruptur zu finden ist, so wird die Frage in Erwägung gezogen, ob die Blutung etwa entstanden sein könne durch Diapedese infolge starker Dilatation der Kapillaren durch das Spermin.

Alle Organe, besonders Herz und Aorta ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XL erhielt in 3 Injektionen innerhalb 3 Tagen 0,06 g Spermin und 0,1 g Ba Cl_2 intravenös, in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,025 bis 0,05 g BaCl_2, d. h. pro kg Gewicht 0,0058 g Spermin und 0,007 bis 0,014 g Ba Cl_2. Kein Gewichtsverlust. Fehlen jeder pathologisch-anatomischen Veränderungen. Frage der inneren Verblutung durch Diapedese infolge Spermin.

Tier XLI.

Graues Kaninchen, männlich, 3220 g.

24. 2. 06. 6.00 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Ba Cl_2 in frischer Mischung in die rechte Ohrvene. Tier fängt unter der Injektion an

laut zu schreien. An die Erde gesetzt, macht es ungestüme Sprungbewegungen, fällt dann wie tot zur Seite, tiefe Dyspnoe, Atmung sistiert. Darauf künstliche Atmung, trotz deren

6.10 h. Exitus.

Sektion: Herz, Aorta, Gefäße und alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLI erhielt 1 Injektion von 0,02 g Spermin und 0,05 g $BaCl_2$ intravenös, d. h. pro kg Gewicht 0,006 g Spermin und 0,016 g $BaCl_2$. Tier stirbt 10 Minuten nach der Injektion an Vergiftung. Pathologisch-anatomische Veränderungen fehlen.

Tier XLII.

Graues Kaninchen, weiblich, 3570 g.

25. 7. 06. 6.15 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g $BaCl_2$ in die linke Ohrvene, Tier etwas unruhig, sonst keine Reaktion.

26. 7. 06. 11.00 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

27. 7. 06. 4.25 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

28. 7. 06. 10.15 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g $BaCl_2$ in die linke Ohrvene, Tier macht unter der Injektion heftige Zuckungen. An die Erde gesetzt, angstvolle Sprünge, rennt mit dem Kopfe an die Wand, tiefe Dyspnoe, Lähmungen, besonders der hinteren Extremitäten.

10.40 h. Ziemlich erholt, sitzt noch etwas apathisch da.

30. 7. 06. 10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene, zunächst keine Reaktion.

10.33 h. Tier zeigt Unruhe und geringe Lähmungen der vorderen und hinteren Extremitäten, fällt beim Hüpfen öfters etwas auf die Seite, sitzt dann still und krank da.

10.45 h. Wieder ganz gesund.

31. 7. 06. 10.10 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g $BaCl_2$ in die rechte Ohrvene. An die Erde gesetzt, fällt das Tier gleich auf die Seite, schreit laut, tiefe Dyspnoe, angstvolle Sprünge, völlige Lähmung der hinteren Extremitäten. Tier schiebt sich rückwärts, knirscht laut mit den Zähnen.

10.15 h. Tier richtet sich auf, tonisch-klonische Zuckungen, ab und zu kurz Opisthotonus.

10.20 h. Entleert diarrhoischen Stuhl.

11.35 h. Status idem.

5.00 h. Im Käfig findet sich ein totes ausgetragenes Junges und Placenta. Tier macht noch schwer kranken Eindruck.

6.15 h. Exitus unter tonisch-klonischen, zum Teil opisthotonischen Krampfzuckungen.

S e k t i o n: Gewicht 3330 g.

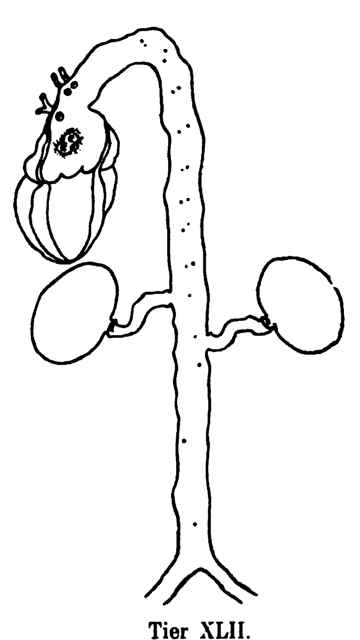
H e r z: perikarditisches Exsudat.

A o r t a: zeigt im aufsteigenden Teile eine kleine Stelle fettiger Usur, neben der sich zwei Dellen befinden. Alle übrigen Gefäße ohne Veränderungen.

U t e r u s: enthält noch ein totes ausgetragenes Junges.

M a g e n: zahlreiche kleine Hämorrhagien und hämorrhagische Ulcera.

E r g e b n i s: T i e r XLII e r h i e l t i n 6 I n j e k t i o n e n i n n e r h a l b 7 T a g e n 0,12 g S p e r m i n u n d 0,15 g $BaCl_2$ i n t r a v e n ö s. i n D o s e n v o n 0,02 g S p e r m i n u n d 0,025 g $BaCl_2$, d. h. p r o kg G e w i c h t 0,0056 g S p e r m i n u n d 0,007 g $BaCl_2$. G e w i c h t s v e r l u s t 240 g. D a d i e p a t h o l o g i s c h - a n a t o m i s c h e n V e r ä n d e r u n g e n d e n T o d d e s T i e r e s n i c h t g e n ü g e n d e r k l ä r e n, m u ß a l s T o d e s u r s a c h e V e r g i f t u n g a n g e n o m m e n w e r d e n.


Tier XLII.

T i e r XLIII.

Graues Kaninchen, weiblich, 2670 g.

24. 7. 06. 6.20 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g $BaCl_2$ in die linke Ohrvene. Tier schreit unter der Injektion. An die Erde gesetzt, macht es wilde Sprünge, sofort danach Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten, tiefe Dyspnoe, Abgang flüssigen Kotes.

6.50 h. Trotz künstlicher Atmung erholt sich das Tier nicht, stark schaumiger Speichelfluß, diarrhoischer Kot.

8.00 h. Exitus.

S e k t i o n (25. 7. 06): A o r t a: im aufsteigenden Aste eine kleine Stelle fettiger Usur.

G a l l e: enthält etwas Blut.

Andere Organe ohne Veränderungen.

E r g e b n i s: T i e r XLIII e r h i e l t i n 1 I n j e k t i o n 0,02 g S p e r m i n u n d 0,025 g $BaCl_2$ i n t r a v e n ö s, d. h. p r o kg G e w i c h t 0,0075 g S p e r m i n u n d 0.01 g $BaCl_2$. T i e r s t i r b t 2 S t u n d e n n a c h d e r I n j e k t i o n a n V e r g i f t u n g. P a t h o l o g i s c h - a n a t o m i s c h e V e r ä n d e r u n g e n f e h l e n.

Eine vergleichende Übersicht über die Versuche dieser Serie gibt die folgende Tabelle.

Chlorbaryum + Spermin.

Tier Nr.	Zahl der Injektionen	Gewicht des Tieres in g	Gewichtsverlust	Dosis in g		Gesamtmenge in g		Dosis pro kg Gewicht in g		Versuchsdauer i. Tag.	Aortenveränderungen
				Spermin	Ba Cl_2	Spermin	Ba Cl_2	Spermin	Ba Cl_2		
XXXVII	4	2970	170	0,02	0,025	0,08	0,1	0,0067	0,0085	5	—
XXXVIII	1	2370	—	0,02	0,025	0,02	0,025	0,0085	0,01	1	—
XXXIX	6	1840	170	0,02	0,025	0,12	0,15	0,01	0,014	9	+
XL	3	3470	—	0,02	0,025 —0,05	0,06	0,1	0,0058	0,007 —0,014	3	?
XLI	1	3220	—	0,02	0,05	0,02	0,05	0,0062	0,016	1	—
XLII	6	3570	240	0,02	0,025	0,12	0,15	0,0056	0,007	7	+
XLIII	1	2670	—	0,02	0,025	0,02	0,025	0,0075	0,01	1	(+)

Untersuchen wir nun die Ergebnisse dieser Versuchsreihe in bezug auf die sich aus ihr ergebenden Schlußfolgerungen, so beschränke ich mich hierbei auf die Frage, ob das Spermin imstande ist, durch Ba Cl_2 bedingte Gefäßveränderungen zu verhüten. Eine Reihe weiterer Fragen, die sich zwanglos anschließen würden, übergehe ich, weil die Zahl meiner Versuche zu einer Beweisführung zu klein ist.

Sollen die 7 Tiere dieser Serie auf Gefäßveränderungen untersucht werden, so müssen zunächst diejenigen Tiere ausgeschaltet werden, welche der ersten Injektion erlagen. Es kann nicht angenommen werden, daß innerhalb Stunden oder gar nur Minuten anatomische Veränderungen im Zirkulationsapparate entstehen.

Aus diesem Grunde müßten dann die Tiere XXXVIII, XLI, XLIII ausgeschaltet werden. Sie gingen 10 Minuten bis 2 Stunden nach der ersten Injektion zugrunde.

Auch der bei Tier XLIII gefundenen geringen fettigen Usur der Aorta ascendens möchte ich deshalb keine Bedeutung beilegen, weil die Wahrscheinlichkeit sicher größer ist, daß diese Veränderung bereits vor der Injektion bestanden hat, als daß sie durch dieselbe hervorgerufen worden ist.

Es blieben demnach noch 4 Tiere XXXVII, XXXIX, XL, XLII übrig. Bei diesen Tieren zeigte sich nun, daß eine gewisse Zahl von Injektionen, sowie eine gewisse Dauer des Versuchs not-

wendig war, bevor es zu anatomischen Veränderungen des Zirkulationsapparates kam.

Tier XL, das 3 Injektionen bekam und 3 Tage im Versuche stand, sowie Tier XXXVII, das 4 Injektionen bekam und 5 Tage im Versuche stand, ließen anatomische Veränderungen des Gefäßapparates noch vermissen.

Dagegen wurden solche gefunden bei Tier XLII, das in 7 Tagen 6 Injektionen, und Tier XXXIX, das in 9 Tagen 6 Injektionen erhielt.

Zur Entscheidung der Frage, ob diese Veränderungen durch den Zusatz von Spermin schwerer auszulösen, geringer an Qualität und Quantität und seltener an Zahl sind, ist mein Versuchsmaterial zu klein.

Die mir gestellte Frage möchte ich indessen dahin zum Schlusse beantworten:

1. Spermin verhindert das Auftreten der durch $BaCl_2$ bedingten Gefäßveränderungen nicht.

2. Solche wurden trotz Spermindarreichung gefunden unter 4 Tieren 2mal = 50% der Fälle.

X. Hydrastinin + Spermin.

a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Da sich die Wirkung des Hydrastins und die des Hydrastinins auf den Gefäßapparat nach meinen Untersuchungen nur unwesentlich unterschied, derart, daß die Wirkung des Hydrastinins eine nur noch intensivere war als die des Hydrastins, wurde das Hydrastinin allein zur Kombination mit dem Spermin verwandt.

Dies geschah aus zwei Gründen. Einmal findet in der Gynäkologie therapeutisch mehr und mehr das gleichmäßig und konstant wirkende Hydrastinin Verwendung. Zweitens war es naheliegend anzunehmen, daß im Falle einer Paralysierung der intensiveren Hydrastininwirkung, eine solche auch für das weniger stark wirkende Hydrastin angenommen werden konnte.

Bezüglich der Wirkungsweise des Hydrastinin und des Spermin verweise ich auf das Kapitel VII und VIII und bespreche hier lediglich die durch die Kombination beider Mittel zutage getretenen Beobachtungen.

Da in dem vorherigen Kapitel durch die verschiedenartige Kombination nach Modus I bis III bemerkenswerte Differenzen nicht konstatiert werden konnten, wurde hier nur die von Modus II gewählt.

Es wurden die zu jeder Injektion notwendigen Mengen Spermin und Hydrastinin in sterilem Gefäße gemischt. Diese Mischung wurde 24 Stunden im Eisschranke aufbewahrt und dann auf Körpertemperatur erwärmt. Die Mischung blieb völlig klar, und es konnten keine Anhaltspunkte dafür gefunden werden, daß eine Zersetzung beider Mittel oder eine chemische Veränderung derselben eintrat.

Bei den Versuchen wurde dann eine solche frisch bereitete Mischung zur Injektion verwandt.

Ein Unterschied in der Applikation wurde nur insofern gemacht, als bei Tier XLIV bis XLVIII nach den Voraussetzungen von Kapitel VIII angenommen wurde, daß bei der starken gefäßdilatierenden Eigenschaft des Spermin durch eine Darreichung von 0,02 g Spermin die gefäßkontrahierende Wirkung auch größerer Hydrastinindosen paralysiert werden könnte.

Die Darreichung gleichwertiger Dosen von Spermin wie Hydrastinin — in Gramm Substanz — boten gewisse Schwierigkeiten durch die dadurch notwendige intravenöse Einverleibung großer Flüssigkeitsmengen (bis zu 6 ccm). Sie wurde indessen zur Kontrolle bei Tier XLIX durchgeführt.

Bei der ersten Darreichungsart war der Eintritt der ersten Reaktionen ziemlich konstant. Bei gleichzeitiger Applikation von 0,02 g Spermin wurden 0,125 g Hydrastinin gewöhnlich ohne Reaktion vertragen. Bei der Darreichung von 0,15 g Hydrastinin beginnt gewöhnlich der Eintritt der Reaktion, die bei größeren Gaben von Hydrastinin erheblich an Heftigkeit zunimmt.

Eine Ausnahme von dieser letzten Tatsache kam bei den letzten 4 Injektionen bei Tier XLIV zur Beobachtung. Während bei diesem Tier durch 0,15 g Hydrastinin neben 0,02 g Spermin intravenös 10 mal Reaktionen ausgelöst wurden, fehlten diese, als die Menge des Hydrastinin auf 0,2 bis 0,4 g gesteigert wurde, obwohl gleichzeitig mit der Menge des Spermin von 0,02 bis 0,005 g heruntergegangen wurde. Die Erklärung hierfür darf wohl darin gesucht werden, daß diese letzten 4 Injektionen wegen Verödung der Ohrvenen subkutan appliziert werden mußten.

Wurde, wie bei Tier XLIX das gleiche Quantum Substanz Spermin und Hydrastinin verabreicht, so konnte eine zugunsten dieser Applikationsart auftretende Differenz im Eintritt der Reaktion nicht beobachtet werden. Im Gegenteil trat hier sogar die erste Reaktion bei Darreichung von 0,125 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin auf.

Bezüglich der Art der Reaktion selbst konnten qualitative Unterschiede von denen, wie sie in Kapitel VII vom Hydrastinin beobachtet wurden, nicht gefunden werden. Es kamen zur Beobachtung: Unruhe, fibrilläre Muskelzuckungen, Zittern, Beschleunigung der Herzaktion, Atembeschleunigung und Dyspnoe. Schwach ausgeprägt war das Stadium der Reizung: leichte tonisch-klonische, opisthotonische auch tetanische Zuckungen bis Krämpfe.

Stärker vorherrschend war das Stadium der Motilitätsstörung: Gleichgewichtsstörung, Parese und Paralyse. Der Magendarmtraktus reagierte mehrfach durch Diarrhöen. Beim Eintritt des Exitus sistierte die Atmung vor der Herzaktion.

Untersuche ich diese Serie auf die von Kakowsky erwähnte Annahme, daß das Spermin männliche Tiere günstig, weibliche ungünstig beeinflusse, so kann ich hieraus keine Stütze für seine Ansicht gewinnen. Von den männlichen Tieren vertrug XLIX die geringste Zahl von 8 Injektionen innerhalb 12 Tagen und verlor 120 g an Körpergewicht. Tier XLVII erhielt 11 Injektionen innerhalb 13 Tagen und verlor 250 g = etwa $\frac{1}{10}$ seines Körpergewichts.

Demgegenüber vertrug von den weiblichen Tieren XLIV 23 Injektionen innerhalb 31 Tagen und nahm nur 130 g ab, während Tier XLV nur 70 g abnahm, und Tier XLVI sogar 80 g an Gewicht zunahm.

Es läßt sich also hieraus eher eine im Gegenteil ungünstige Beeinflussung der männlichen Tiere ableiten. Nun könnte allerdings die gleichzeitige Darreichung von Hydrastinin auf die Wirkung des Spermins von irgendwelchem unbekannten Einflusse sein, so daß Schlußfolgerungen aus diesen Beobachtungen ungerechtfertigt sein dürften.

Es soll auch im folgenden nur die Frage einer Beantwortung zugeführt werden: Gelingt es, durch kombinierte Darreichung von Spermin die durch Hydrastinin

bedingten Gefäßveränderungen zu verhindern oder nicht?

b) Tierversuche.

Tier XLIV.

Weißgelbes Kaninchen, weiblich, 1890 g.

9. 8. 06. 4.10 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

10. 8. 06. 5.00 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

11. 8. 06. 10.10 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

13. 8. 06. 10.10 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

14. 8. 06. 10.10 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

15. 8. 06. 11.00 h. 0,02 g Spermin und 0,075 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

16. 8. 06. 11.00 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in beide Ohrvenen. Tier bei der Injektion etwas unruhig. An die Erde gesetzt, ist es für wenige Minuten etwas benommen und schwindelig, doch schnell erholt, frißt bald wieder.

17. 8. 06. 9.30 h. 0,02 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

18. 8. 06. 11.15 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. An die Erde gesetzt, sofort tonisch-klonische Krämpfe, fällt dann gelähmt zur Seite.
11.17 h. Richtet sich auf, noch krank.
11.20 h. Hüpft umher, gesund.

20. 8. 06. 11.10 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Anfangs leichte Muskelzuckungen der vorderen und hinteren Extremitäten, auch leichte opisthotonische Zuckungen.
11.13 h. Keine Zuckungen mehr, Tier matt.
11.18 h. Hüpft umher, gesund.

21. 8. 06. 11.05 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Tier schreit schon bei den ersten Tropfen. Liegt dann auf der Seite, tiefe Dyspnoe, völlige Lähmung.
11.10 h. Hebt den Kopf.
11.19 h. Hüpft umher, gesund.

22. 8. 06. 10.42 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, schreit bei den ersten Tropfen laut, ungeberdig bei der Injektion, liegt dann auf der Seite, macht wenige tonisch-klonische Krampfzuckungen, liegt dann wie tot da. Atmung sehr spärlich, oft aussetzend.
10.52 h. Richtet sich spontan auf.

10.53 h. Hüpft umher, noch leicht krank.

23. 8. 06. 11.00 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, schreit und zappelt bei der Injektion, fällt dann auf die Seite, macht wenige tonisch-klonische Krampfzuckungen, starke Dyspnoe, dann Atmung aussetzend, vereinzelt, ganz oberflächlich, wie verendend.

11.07 h. Richtet sich spontan auf.

11.08 h. Hüpft umher, noch leicht krank.

24. 8. 06. 10.00 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, schreit und zappelt bei der Injektion, fällt dann wie tot zur Seite, wenige tonisch-klonische Krampfzuckungen, starke Dyspnoe.

10.02 h. Richtet sich spontan auf.

10.03 h. Hüpft umher, noch etwas benommen.

29. 8. 06. 4.06 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, geringes Zappeln.

4.07 h. Fällt wie tot zur Seite, tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.

4.09 h. Setzt sich spontan auf, zeigt noch Störung des Gleichgewichts, fällt noch öfter um.

4.11 h. Hüpft umher, noch krank.

4.19 h. Frißt, hüpft umher, gesund.

30. 8. 06. 10.25 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, stöhnt laut, zappelt stark, mäßige Gleichgewichtsstörung.

10.26 h. Hüpft umher, frißt, wieder gesund.

31. 8. 06. 10.45 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, stöhnt laut, zappelt bei der Injektion. Sitzt dann schwankend, macht einige unkoordinierte Sprünge, läßt den Kopf fallen.

10.46 h. Hüpft umher, gesund.

1. 9. 06. 12.59 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, schreit laut, zappelt bei der Injektion. Sitzt dann schwankend, fällt ab und zu um, richtet sich aber spontan wieder auf, macht einige unkoordinierte Sprünge, läßt den Kopf fallen.

1.00 h. Hüpft umher, frißt, gesund.

3. 9. 06. 10.20 h. Tier, das von Anfang an schlechte Ohrvenen hatte, kann nicht mehr intravenös injiziert werden. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin subkutan, keine Reaktion.

4. 9. 06. 10.35 h. 0,02 g Spermin und 0,2 g Hydrastinin, subkutan, keine Reaktion.

5. 9. 06. 10.45 h. 0,015 g Spermin und 0,25 g Hydrastinin subkutan, keine Reaktion.

6. 9. 06. 11.00 h. 0,01 g Spermin und 0,3 g Hydrastinin subkutan, keine Reaktion.

7\. 9. 06. 11.15 h. 0,005 g Spermin und 0,4 g Hydrastinin subkutan, keine Reaktion.

8\. 9. 06. Tier tot aufgefunden.

S e k t i o n: Gewicht 1760 g.

H e r z: vergrößert, prall mit Blut gefüllt, nach dessen Entfernung das Herz schlaff. Muskelwand brüchig.

A o r t a: zeigt im aufsteigenden Aste in der Nachbarschaft der Art. anonyma 6 kleine Beete, gegenüber von diesen ein großes sklerotisches Beet.

Die übrigen Gefäße frei von Veränderungen.

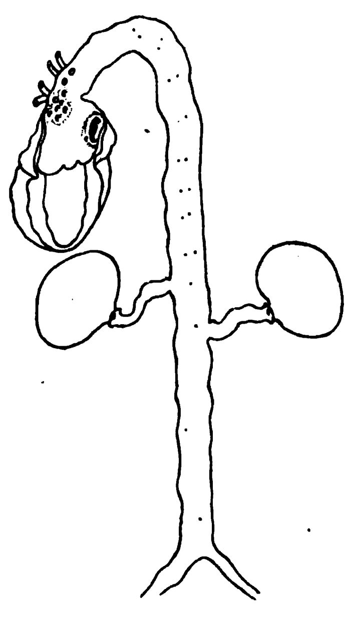
N i e r e n: blaß und brüchig.

L e b e r: deutliche Acinuszeichnung, Parasiten.

M a g e n: mehrere kleine punktförmige Blutungen.

D a r m: im Duodenum, wenige Zentimeter vom Pylorus, eine bläschenförmige, hanfkorngroße Hämorrhagie.

E r g e b n i s: T i e r XLIV e r h i e l t i n 23 I n j e k t i o n e n i n n e r h a l b v o n 31 T a g e n 0,47 g S p e r m i n u n d 3,35 g H y d r a s t i n i n i n t r a v e n ö s, i n D o s e n v o n 0,005 b i s 0,02 g S p e r m i n u n d 0,05 b i s 0,4 g H y d r a s t i n i n, d. h. 0,0026 b i s 0,011 g S p e r m i n u n d 0,026 b i s 0,2 g H y d r a s t i n i n p r o kg G e w i c h t. G e w i c h t s v e r l u s t 130 g. T o d e s u r s a c h e n i c h t s i c h e r f e s t z u s t e l l e n.



Tier XLIV.

T i e r XLV.

Weißschwarzes Kaninchen, weiblich, 1500 g.

9\. 8. 06. 4.15 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

10\. 8. 06. 5.05 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

11\. 8. 06. 5.15 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

13\. 8. 06. 10.15 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

14\. 8. 06. 10.15 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

15\. 8. 06. 11.05 h. 0,02 g Spermin und 0,075 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

16. 8. 06. 11.05 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, Tier nur wenig benommen, nach wenigen Sekunden wieder gesund.
17. 8. 06. 9.15 h. 0,02 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
18. 8. 06. 11.00 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Zunächst normal.
11.02 h. Tonisch-klonische Krämpfe der vorderen und hinteren Extremitäten, Opisthotonus.
11.04 h. Macht angstvolle Sprünge.
11.05 h. Fällt wie tot zur Seite.
11.09 h. Hebt den Kopf.
11.15 h. Setzt sich aufrecht, ist aber noch krank.
11.25 h. Wird allmählich schwächer, liegt schlaff auf der Seite, Atmung spärlich, zum Teil aussetzend, oberflächlich, völlige Lähmung.
12.00 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 1430 g.

Lungen: hämorrhagisch infarziert. Pneumonie.

Leber: Parasiten.

Herz, Aorta, sowie die übrigen Gefäße: ohne Veränderungen.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLV erhielt in 9 Injektionen innerhalb 10 Tagen 0,18 g Spermin und 0,7 g Hydrastinin in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,05 bis 0,15 g Hydrastinin, d. h. 0,013 g Spermin und 0,033 bis 0,1 g Hydrastinin pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 70 g. Todesursache: Vergiftung eventuell in Gemeinschaft mit Pneumonie.

Tier XLVI.

Graues Kaninchen, weiblich, 1500 g.

9. 8. 06. 4.20 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
10. 8. 06. 5.10 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
11. 8. 06. 10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
13. 8. 06. 10.25 h. 0,02 g Spermin und 0,05 Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
14. 8. 06. 10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
15. 8. 06. 11.10 h. 0,02 g Spermin und 0,075 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
16. 8. 06. 11.10 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

17. 8. 06. 9.35 h. 0,02 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
18. 8. 06. 11.25 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, starke Unruhe und Zappeln bei der Injektion. An die Erde gesetzt, sofort schwere tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
11.27 h. Tetanus, Exitus.

Sektion: Gewicht 1580 g.

Herz, Aorta: frei von Veränderungen, ebenso die übrigen Gefäße.

Leber: Coccidiose.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLVI erhielt in 9 Injektionen innerhalb 10 Tagen 0,18 g Spermin und 0,7 g Hydrastinin in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,05 bis 0,15 g Hydrastinin, d. h. 0,013 g Spermin und 0,033 bis 0,1g Hydrastinin pro kg. Gewicht. Kein Gewichtsverlust, sondern Zunahme um 80 g infolge Wachsens des jungen Tieres. Todesursache: Vergiftung.

Tier XLVII.

Gelbes Kaninchen, männlich, 2620 g.

9. 7. 06. 4.25 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
10. 8. 06. 5.15 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
11. 8. 06. 10.25 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
13. 8. 06. 10.30 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
14. 8. 06. 10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
15. 8. 06. 11.15 h. 0,02 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
16. 8. 06. 11.05 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Tier zeigt sofort Unruhe, zittert, zappelt usw. Nach wenigen Minuten Mattigkeit und Apathie.
11.15 h. Frißt, hüpft umher, ist gesund.
17. 8. 06. 9.50 h. 0,02 g Spermin und 0,175 g Hydrastinin in beide Ohrvenen. Tier zeigt nur geringe Unruhe, Kopf fällt einmal zur Seite, wird aber gleich wieder aufgerichtet.
9.52 h. Wieder normal.
10.25 h. Tier springt plötzlich mit einem Satze aus dem Käfig, fällt auf die Seite, tiefe Dyspnoe, Tetanus mit mehrmaligem lauten Schreien.
10.28 h. Richtet sich auf, hüpft umher, ist gesund.

18. 8. 06. 11.37 h. 0,02 g Spermin und 0,2 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Nach den ersten Tropfen überlautes Schreien während der ganzen Injektion. Danach Tier matt.

11.40 h. Hüpft umher, frißt, ist gesund.

20. 8. 06. 11.19 h. 0,02 g Spermin und 0,2 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Nur bei den ersten Tropfen der Injektion sehr lautes Schreien. An der Erde sofort tonisch-klonische Krämpfe der vorderen und hinteren Extremitäten und mäßiger Opisthotonus.

11.20 h. Tier matt und schlaff, kann den zur Seite fallenden Körper nicht aufrichten, Dyspnoe.

11.25 h. Scheint dicht vor dem Verenden.

11.30 h. Erholt sich, hebt den Kopf, setzt sich aufrecht, hüpft.

11.40 h. Frißt, hüpft umher, ist gesund.

21. 8. 06. 11.20 h. 0,02 g Spermin und 0,2 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Schreien und Zappeln bei der Injektion. An der Erde fällt es auf die Seite, starke tonisch-klonische Krämpfe, tiefe Dyspnoe, ab und zu tetanische Zuckungen.

11.25 h. Nur noch ganz oberflächliche, unregelmäßig aussetzende, vereinzelte Atemzüge.

11.30 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2370 g.

Herz: vergrößert.

Aorta: ohne Veränderungen, ebenso die übrigen Gefäße.

Lungen: Pneumonie.

Leber: Stauung und Parasiten.

Nieren: Stauung.

Die übrigen Organe ohne Veränderung.

Ergebnis: Tier XLVII erhielt in 11 Injektionen innerhalb 13 Tagen 0,22 g Spermin und 1,5 g Hydrastinin intravenös, in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,05 bis 0,2 g Hydrastinin, d. h. 0,008 g Spermin und 0,01 bis 0,08 g Hydrastinin pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 250 g. Todesursache: Vergiftung, eventuell kombiniert mit Pneumonie.

Tier XLVIII.

Graues Kaninchen, weiblich, 3350 g.

9. 8. 06. 4.30 h. 0,02 g Spermin und 0,05 Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

10. 8. 06. 5.20 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

11. 8. 06. 10.30 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

13. 8. 06. 10.15 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

14. 8. 06. 10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
15. 8. 06. 11.20 h. 0,02 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
16. 8. 06. 11.30 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Leichte Unruhe und Zittern, besonders auf Berührung, darauf fällt der Kopf schlaff auf die Seite, nach Sekunden wird er spontan gehoben.
11.32 h. Frißt, hüpft umher, ist gesund.
17. 8. 06. 9.45 h. 0,02 g Spermin und 0,175 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Sofort Unruhe und Zappeln, dann Zittern der vorderen Extremitäten und Nackensteifigkeit. Darauf Mattigkeit, Kopf fällt auf die Seite, kann aber stets wieder spontan gehoben werden; dabei leichte Andeutung tonisch-klonischer Krämpfe.
9.52 h. Frißt, hüpft umher, ist gesund.
18. 8. 06. 11.45 h. 0,02 g Spermin und 0,2 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Lautes Schreien während der Injektion. An die Erde gesetzt, fällt es auf die Seite, zappelt, tiefe Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe, kann sich nicht mehr aufrichten. Allmählich lassen die Krämpfe nach, und unter vereinzelten tetanischen Zuckungen erfolgt
11.55 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 3150 g.

Herz: sehr stark vergrößert. Herzmuskel starkwandig, brüchig.

Aorta: frei von Veränderungen, ebenso die übrigen Gefäße. Nur das ganze Venensystem fällt auf durch pralle Füllung und Dilatation.

Lungen: Pneumonie.

Leber: Stauungsleber.

Nieren: Stauungsnieren.

Magen: zahlreiche kleine, punktförmige Hämorrhagien.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLVIII erhielt in 9 Injektionen innerhalb 10 Tagen 0,18 g Spermin und 1,1 g Hydrastinin intravenös, in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,05 bis 0,2 g Hydrastinin, d. h. 0,006 g Spermin und 0,015 bis 0,06 g Hydrastinin pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 200 g. Todesursache: Vergiftung, eventuell kombiniert mit Pneumonie.

Tier XLIX.

Grauweißes Kaninchen, männlich, 2770 g.

20. 8. 06. 11.30 h. 0,1 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Schreien und Zappeln während der Injektion. An der Erde keine Reaktion.

21. 8. 06. 11.20 h. 0,1 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Schreien und Zappeln während der Injektion. An der Erde keine Reaktion.

22. 8. 06. 10.54 h. 0,125 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

23. 8. 06. 11.09 h. 0,125 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Schreien und Zappeln während der Injektion. An der Erde zunächst keine Reaktion.

11.10 h. Leichte Lähmung der vorderen Extremitäten.

11.11 h. Gleichgewichtsstörung, muß balancieren, um den Hinterkörper im Gleichgewicht zu erhalten.

11.13 h. Frißt, hüpft umher, ist gesund.

24. 8. 06. 10.05 h. 0,15 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Starkes Zappeln während der Injektion. An der Erde sitzt das Tier schwankend, Gleichgewichtsstörung.

10.08 h. Frißt, hüpft umher, ist gesund.

29. 8. 06. 3.45 h. 0,15 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

30. 8. 06. 10.30 h. 0,15 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Zappeln während der Injektion. An der Erde sitzt das Tier schwankend, Gleichgewichtsstörung.

10.31 h. Hüpft umher, frißt, ist gesund.

31. 8. 06. 10.50 h. 0,15 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Während die Injektionen sonst möglichst langsam und unter Vermeidung stärkeren Druckes ausgeführt wurden, wird hier absichtlich schnell und mit gewissem Druck injiziert. Tier schreit laut, zappelt stark bei der Injektion. An der Erde zunächst keine Reaktion.

10.51 h. Beginnt zu schwanken, fällt auf die Seite.

10.52 h. Schwere Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe, ab und zu Tetanus, Atmung wird unregelmäßig, aussetzend und oberflächlich.

10.54 h. Exitus.

Sektion (1. 9. 06): Gewicht 2650 g.

Herz, Aorta: ohne Veränderungen, ebenso die übrigen Gefäße.

Lunge: linke Lunge ganz, rechte Lunge im Unterlappen Pneumonie. Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLIX erhielt in 8 Injektionen innerhalb 12 Tagen 1,05 g Spermin und 1,05 g Hydrastinin intravenös, in Dosen von 0,1 bis 0,15 g Spermin und 0,1 bis 0,15 g Hydrastinin, d. h. 0,036 bis 0,054 g Spermin und 0,036 bis 0.054 g Hydrastinin pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 120 g. Todesursache: Vergiftung. eventuell kombiniert mit Pneumonie.

Eine vergleichende Übersicht über die Versuche dieser Serie ergibt die folgende Tabelle.

Hydrastinin + Spermin.

Tier Nr.	Zahl der Injektionen	Gewicht des Tieres in g	Gewichtsverlust	Dosis in g Spermin	Dosis in g Hydrastinin	Gesamtmenge in g Spermin	Gesamtmenge in g Hydrastinin	Dosis pro kg Gewicht in g Spermin	Dosis pro kg Gewicht in g Hydrastinin	Versuchsdauer i. Tag.	Aortenveränderungen
XLIV	23	1890	130	0,005 -0,02	0,05 -0,4	0,47	3,35	0,0026 -0,011	0,026 -0,2	31	+
XLV	9	1500	70	0,02	0,05 -0,15	0,18	0,7	0,013	0,033 -0,1	10	+
XLVI	9	1500	+80!	0,02	0,05 -0,15	0,18	0,7	0,013	0,033 -0,1	10	+
XLVII	11	2620	250	0,02	0,05 -0,2	0,22	1,5	0,008	0,019 -0,08	13	—
XLVIII	9	3350	200	0,02	0,05 -0,2	0,18	1,1	0,006	0,015 -0,06	10	—
XLIX	8	2770	120	0,1 -0,15	0,1 -0,15	1,05	1,05	0,036 -0,054	0,036 -0,054	12	—

Untersuchen wir nun die Ergebnisse dieser Tierreihe auf die bei ihnen zutage getretenen Gefäßveränderungen, so scheidet zunächst keins der Tiere aus. Sie haben alle wenigstens 10 Tage im Versuche gestanden und mindestens 8 Injektionen erhalten, so daß nach Maßgabe der früheren Tierreihen, besonders der mit Hydrastinin behandelten, sich Gefäßveränderungen wohl hätten ausbilden können.

In Beantwortung der von mir eingangs gestellten Frage muß ich nach dieser Versuchsreihe demnach zu der Antwort kommen, daß auch hier das Spermin nicht imstande war, die durch Hydrastinin bedingten Gefäßveränderungen hintanzuhalten. Solche wurden gefunden unter 6 Tieren dreimal, d. h. in 50% aller Fälle.

Mit Rücksicht auf die hohen Prozentsätze von Gefäßveränderungen bei den früheren Tierreihen ist diese verhältnismäßig niedrige Ziffer auffallend, und es ist daher naturgemäß, zu versuchen, deren Ursache nachzuforschen.

Vergleichen wir diese letzte Serie mit der aus Kapitel VII, die mit Hydrastinin allein behandelt war, so muß zunächst hervorgehoben werden, daß die Versuchsbedingungen so gut wie völlig die gleichen waren. Die Tiere entstammten der gleichen Rasse, hatten etwa das gleiche Gewicht, erhielten das gleiche Futter, standen unter den gleichen äußeren Verhältnissen und erhielten ungefähr gleich große Dosen Hydrastinin.

Es fällt nun bei den mit Hydrastinin allein behandelten Tieren die verhältnismäßig große Zahl derjenigen auf, die nach einer bzw. wenigen Injektionen zugrunde gingen. 1 Tier starb nach 1 Injektion, 4 Tiere nach 3 Injektionen, 1 Tier nach 4 Injektionen, 1 Tier nach 5 Injektionen und 2 Tiere nach 6 Injektionen. Es starben also von 12 Tieren 9 nach 1 bis 6 Injektionen.

Demgegenüber ist festzustellen, daß bei gleichzeitiger Darreichung von Spermin dasjenige Tier, das die geringste Zahl von Injektionen vertrug, erst nach der 8. zugrunde ging, während 3 Tiere 9, 1 Tier 11 und 1 Tier 23 Injektionen vertrug.

Da die übrigen Bedingungen die gleichen waren, kann diese größere Toleranz gegen das Hydrastinin wohl nur auf Rechnung des Spermin gesetzt werden.

Auch bezüglich der Quantität des erhaltenen Hydrastinin zeigt sich das gleiche Verhältnis. Bei den mit Hydrastinin allein behandelten Tieren starb 1 Tier nach Darreichung einer Gesamtmenge von 150 mg, 3 Tiere nach 300 mg, 2 Tiere nach 500 bis 525 mg, 2 Tiere nach 600 mg. Es starben also 8 Tiere nach Darreichung einer Gesamtmenge von 150 bis 600 mg Hydrastinin.

Bei gleichzeitiger Darreichung von Spermin starben 2 Tiere, die die geringste Menge von Hydrastinin erhalten hatten, erst nach Darreichung einer Gesamtmenge von je 700 mg Hydrastinin.

Gleiche Unterschiede ergaben sich bezüglich der oberen Grenze des vertragenen Hydrastinin.

Während bei alleiniger Darreichung von Hydrastinin ein Tier 2450 mg Hydrastinin vertrug, konnte bei gleichzeitiger Darreichung von Spermin ein Tier 3350 mg Hydrastinin vertragen.

Dazu kommen weiter die bereits eingangs erwähnten klinischen Differenzen. Die Reaktionen, die vom Hydrastinin ausgelöst wurden, boten bei gleichzeitiger Spermindarreichung ein klinisch zwar qualitativ gleiches, quantitativ dagegen abgeschwächtes, abortives Bild.

Schließlich wurden bei alleiniger Hydrastinindarreichung in 10 unter 11 Fällen = 90,9 % Gefäßveränderungen, bei gleichzeitiger Spermindarreichung dagegen in 3 unter 6 Fällen = 50 % hervorgerufen.

Diese Tatsachen scheinen doch wohl dafür zu sprechen, daß die gleichzeitige Darreichung von Spermin diese Differenz der Erscheinungen verursacht haben muß.

Ich muß daher auf Grund dieser Beobachtungen dem Spermin wenn auch keine die durch Hydrastinin bedingten Gefäßveränderungen absolut verhindernde, so doch eine diese hemmende Wirkung zusprechen.

Hiernach kann ich zu folgenden Schlußsätzen kommen:

1. Spermin verhindert das Auftreten der durch Hydrastinin bedingten Gefäßveränderungen nicht.

2. Solche wurden trotz Spermindarreichung gefunden unter 6 Tieren dreimal = 50% der Fälle.

3. Spermin übt einen hemmenden Einfluß auf die Hydrastininwirkung aus.

XI. Genuine Gefäßerkrankungen des Kaninchens.

Mit Rücksicht auf die hohen Prozentsätze, in denen es mir gelang, beim Kaninchen durch $BaCl_2$, Hydrastin und Hydrastinin Gefäßveränderungen experimentell hervorzurufen, war es naheliegend, zu untersuchen, ob überhaupt bei den Tieren, speziell beim Kaninchen spontane Gefäßerkrankungen gleicher oder ähnlicher Art vorkommen.

Zu diesem Zwecke unterzog ich zunächst die Literatur der Veterinärmedizin einer eingehenden Durchsicht.

Die Angaben, die sich hier über Gefäßerkrankungen finden, sind nun sehr spärlich und zum Teil nur wenig exakt. Friedberger und Fröhner geben in ihrem Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere an, daß das Aneurysma der Aorta bedingt werde durch krankhafte Veränderung der Aortenwand. Diese besteht in chronischer Endarteriitis und Mesarteriitis mit fettiger und kalkiger Entartung und wird hervorgerufen durch die Anwesenheit von Würmern, so von Strongylus armatus, besonders beim Pferde und Spiroptera sanguinolenta, besonders beim Hunde. (Wurmaneurysma). Bei der Behandlung des Kapitels der Gefäßrupturen werden als Ursache unter anderen auch „arteriosklerotische resp. atheromatöse Veränderungen“ genannt.

Diese Angaben sind nun recht unbestimmte und entsprechen der Tatsache, daß bisher von seiten der Veterinärmedizin den Gefäßerkrankungen nur wenig Beachtung zuteil geworden ist.

Einige weitere Beobachtungen über genuine Gefäßerkrankungen teilen Kitt und Bollinger mit. Diese sind beim Pferde beobachtet und bestehen in etwas erhabenen, höckerigen Plaques von hellerer Farbe, die sich gegen die gelbe Arterienwand abheben, teils allein stehen und teils konfluieren.

Die Wucherungen sind glatt, von verdickter Intima überzogen und knorpelig derb, ohne verkalkt zu sein.

Bei einem Falle von Druse fand Kitt die Oberfläche dieser Plaques geborsten und unter der geborstenen Oberfläche eine zerklüftete schmierige Masse. Bollinger beschreibt außerdem einen Fall, bei dem er im Aortenanfang und über den Taschenklappen neben den oben beschriebenen verrukösen auch villöse Wucherungen auf der getrübten Intima fand.

Kitt beobachtete ferner auch, daß an der Aorta des Rindes sich mitunter Verkalkungen finden, die meistens in Form kleiner flacher Herde auftreten. Diese Veränderungen, die auch von Gurlt und Cadéac beschrieben worden sind, stehen aber vielleicht nach Ansicht der Autoren in ursächlichem Zusammenhang mit der Tuberkulose.

Eine ebenfalls von Kitt beschriebene Form einer Gefäßerkrankung beim Rind ist die skutellare Form der Endaortitis chronica deformans. Diese besteht in einer tafelförmigen, etwas konkaven Intimaverdickung mit Kalkeinlagerung im Inneren, die ohne Reaktionserscheinungen mit den faserigen Lagen der Intima zusammenhängt, resp. in sie übergeht. Am Rande und im Inneren derselben sind kleine Fettzonen zu sehen.

Diese Einlagerung zeigt im allgemeinen ein faseriges Gefüge. In der benachbarten Intima liegen hier und da einzelne kleine Kalkinseln. Im übrigen zeigt die Intimaverdickung leicht wellige, ziemlich feine elastische Fasern, die in der Nähe der eingelagerten Kalkplatte auseinander gedrängt sind. Im Bereiche der Kalkplatte schließt sich an diese ein dichtes Gefüge von prallen elastischen Fasern an, in dessen Zwischenspalten fast überall kleine Kalkkrümel eingelagert sind. Diese Fasern zeigen bei Hämatoxylinfärbung selbst blaue Kalkfärbung.

In den tieferen Lagen der Intima liegen bei dieser Form der Erkrankung einige nur von Endothel ausgekleidete Gefäße.

Thoma fand eine spontane Arteriosklerose in einem Falle bei einem 17jährigen Hunde. Lüpke berichtete auf der 78. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte 1906 in Stuttgart über eine Periarteriiitis bei Axishirschen, die der menschlichen Periarteriiitis nodosa vollkommen gleicht. Er fand diese Erkrankung bei 23 Tieren. Von diesen waren 6 junge. 2 ältere Tiere, die übrigen waren im besten Alter. Nach Lüpke sind Haltung, Fütterung und Schwächung durch den Winter an der Entstehung der Krankheit wohl mitbeteiligt, doch scheinen auch bakterielle Erreger (Kokken) mit im Spiele zu sein. Tierische Parasiten konnten als Krankheitsursache nicht ermittelt werden; auf protozoische Blutparasiten wurde noch nicht untersucht. Die arteriitischen Veränderungen sind wie beim Menschen auf die Arterien des großen Kreislaufs beschränkt, erstrecken sich auf alle drei Gefäßhäute und bestehen teils aus Wandverdickungen mit Verengerung, Schlängelung und Verlängerung der Gefäße, teils in knotigen Bildungen mit Verengerungen Erweiterungen des Lumens, Verdickungen und Verdünnungen der Wände, auch Sackbildungen mit Thromben in verschiedenen Entwicklungsstadien.

Wenn noch erwähnt wird, daß von Leucet Erkrankungen der Nabelarterien durch Nabelinfektion beschrieben worden sind, so ist wohl im wesentlichen alles das, was sich in der Literatur über Gefäßerkrankungen der Haus- und Schlachttiere vorfindet, gesagt. Indessen scheinen die Untersuchungen über experimentell erzeugte Gefäßerkrankungen des Kaninchens die veterinären Pathologen angeregt zu haben, sich in neuester Zeit mit dem Kapitel „Gefäßerkrankungen" näher zu beschäftigen.

Die Ergebnisse sind sehr interessant. Es liegt von Baum und Thienel eine größere Arbeit über den feineren Bau der Gefäße der Haus- und Schlachttiere vor, die naturgemäß eine notwendige Vorarbeit für die Kenntnis der Gefäßerkrankungen bildet.

Über die pathologischen Veränderungen im Gefäßsystem der Haustiere liegt von Lyding eine zusammenfassende Arbeit vor, die durch eigene Beobachtungen dieses Autors ergänzt wird.

Die Untersuchungen Lydings über den Bau der normalen Aorta ergeben, daß wesentliche Differenzen gegenüber der menschlichen Aorta nicht existieren.

Die Intima besteht deutlich aus zwei Schichten, einer elastisch-muskulären äußeren und einer bindegewebigen inneren.

Die elastisch-muskuläre besteht aus mehreren (4 bis 5) Schichten längsverlaufender, elastischer Lamellen, deren äußerste sich deutlich gegen die Media abhebt.

Zwischen den einzelnen Lamellen liegen längsverlaufende Muskel- und Bindegewebszellen.

Die innere Schicht wird nach dem Lumen zu von Endothel bekleidet und besteht vorwiegend aus Bindegewebe, in dem zarte wellige elastische Fasern liegen.

Adventitia und Media zeigen ebenfalls durchaus keine Abweichung von der menschlichen Aorta.

Arteriosklerotische Veränderungen sind anscheinend — wenigstens nach den Untersuchungen von Lyding — bei Tieren keineswegs sehr selten.

Er fand sie bei 35 Rindern unter 100, die er untersuchte, und bei je zwei Hunden und Pferden unter je zehn untersuchten.

Die Veränderungen beim Rind bestehen in flachen oder leicht konkaven, teils unregelmäßigen, teils runden und viereckigen Intimaverdickungen, die mitunter bis 4 mm lang und 2 mm breit werden können.

Die Prädilektionsstellen sind die Konkavität des Arcus aortae, die Ansatzlinien der Aortenklappen und ferner die Abgänge der Interkostal- und Lendenarterien.

Die Sklerose der Rinderaorten entspricht nach Lyding durchaus der Sklerose en plaque oder der nodösen Sklerose, die auch beim Menschen mitunter als ausschließliche Form der Arteriosklerose gefunden wird.

Mikroskopisch zeigen sich diese Plaques als Verdickungen der Intima, die ohne irgendwelche Kontinuitätstrennung aus der normalen Intima herauswachsen.

Am Rande gegen die normale Intima sind die elastischen Fasern durch helle Zwischenmassen wellig auseinander gebogen.

An der Grenzschicht gegen die Media zeigen die Sudanpräparate diffuse Rötung infolge von Einlagerung feinster Fetttröpfchen.

Diese Bindegewebswucherungen treten meist ohne irgendwelche nachweisbaren Schädigungen der elastischen Fasern auf. Nur selten sind die Fasern etwas gekörnt und es treten feinste Fetttröpfchen längs ihnen zutage.

In fortgeschrittenen Fällen zeigen die Sudanpräparate die gleiche diffuse Rotfärbung der Randzonen. Die elastischen Fasern der Intima sind auseinander gedrängt durch homogene Massen, die sich zwischen sie geschoben haben. An den innersten elastischen Lagen finden sich stärkere Streifen von feinkörnigem Fett.

In den zentralen Partieen der Verdickungen treten dann allmählich Verkalkungen auf.

Als letztes Stadium können fibröse Verdickungen, einhergehend mit Spalträumen und Plattenbildung, betrachtet werden. Die Kalkherde können mitunter bis in die Media reichen. Das den Kalkherden anliegende Gewebe ist meist fettig degeneriert.

Diese Beschreibungen zeigen die große Ähnlichkeit der Arteriosklerose des Rindes mit der des Menschen.

Der wesentliche Unterschied kann dahin formuliert werden, daß die progressiven Veränderungen gegenüber den regressiven bei weitem in den Vordergrund treten.

Die degenerativen Prozesse sind im wesentlichen Verkalkung und Hyalinisierung. Verfettung tritt sehr in den Hintergrund und die beim Menschen so oft beobachtete Geschwürsbildung fehlt.

Die Verhältnisse beim Pferde sind im wesentlichen die gleichen. Anders liegen sie indessen beim Hunde nach Lyding. Denn bei diesem Tiere fand er in den beiden von ihm untersuchten Fällen nur eine Mediaerkrankung. Und zwar in einem Falle eine fettige Degeneration der Media einer Karotis, und in einem anderen Falle eine ausgedehnte Verkalkung der Media neben einer zirkumskripten Intimaverdickung bindegewebigen Charakters an der Klappenansatzlinie der Aorta.

Die Beobachtungen beim Hunde sind indessen wohl zu gering an Zahl, als daß man aus ihnen bindende Schlüsse ziehen könnte. Immerhin ist es auffällig, daß beim Hunde, ähnlich wie beim Kaninchen, nicht die Intima es zu sein scheint, an der sich die „atheromatösen" Prozesse abspielen, sondern die Media der Gefäße.

Da diese Enquete in der Literatur der Veterinärmedizin speziell über Gefäßerkrankungen des Kaninchens nur eine geringe oder gar keine Ausbeute gab, so wandte ich mich in einer brieflichen Umfrage an die Vertreter der Lehrfächer der Anatomie, Physiologie, pathologischen Anatomie, Hygiene und Direktoren klinischer Institute der Veterinärmedizin. Wenngleich die Herren meine Fragen bezüglich Gefäßveränderungen bei Tieren, speziell bei Kaninchen, in freundlichster Weise beantworteten, so daß ich ihnen auch an dieser Stelle

noch meinen Dank aussprechen möchte, so waren doch auch die Ergebnisse dieser Umfrage gering.

Uebele konstatiert hiernach die besondere Empfindlichkeit der Arterienwände der Kaninchen und ihre Neigung, atheromatös zu entarten, auch hat er selbst enzootische Fälle von Periarteriitis nodosa beim Kaninchen beobachtet, die seiner Ansicht nach wohl durch Blutparasiten hervorgerufen werden.

Gmelin hat zwar Gefäßerkrankungen beim Kaninchen nicht gesehen, hält solche indessen bei lang betriebener Inzucht als Degenerationserscheinung wohl für möglich.

Der Frage nach dem Auftreten spontaner Gefäßerkrankungen beim Kaninchen sind nun eine Reihe von Autoren, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, nähergetreten, die sich mit experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen beschäftigt haben.

So gibt Josué an, daß sich junge Kaninchen inbezug auf experimentell zu erzeugende Gefäßveränderungen dem Adrenalin gegenüber refraktär verhalten, und daß solche Veränderungen nur bei alten Tieren hervorgerufen werden können. Auch Oswald Loeb und Githens bestätigen diese Ansicht. v. Koranji bemerkt, daß mit Rüben ernährte Kaninchen widerstandsfähiger seien als mit Hafer gefütterte.

B. Fischer fand, daß bei kachektisch zugrunde gegangenen Kaninchen Arterionekrose auch spontan vorkommen kann, wenngleich in allen diesen Fällen niemals so hohe Grade der Gefäßveränderungen beobachtet werden, wie bei den mit Nebennierenpräparaten behandelten Tieren.

Es lassen sich naturgemäß eine Reihe von Fragen stipulieren, die diese Verhältnisse nach dieser oder jener Richtung beeinflussen können. So ist zu berücksichtigen, ob Gefäßerkrankungen beim Kaninchen 1. spontan vorkommen, 2. durch andere Schädlichkeiten als Gifte, 3. ob Alter, Geschlecht, Rasse, Ernährung und sonstige Lebensbedingungen dabei eine Rolle spielen, 4. ob die Art der einwirkenden Schädlichkeiten gesetzmäßig oder verschieden sein kann (subkutan, intraperitoneal, intravenös, intratracheal, intrastomachal usw.).

Eine derartige Fragestellung ließe sich unschwer noch weiter detaillieren. In dieser Weise sind ähnliche Fragen von Kaiserling aufgeworfen worden. Auf Grund von 8 selbst ausgeführten Tierexperimenten mit Suprarenin am Kaninchen, die negativ aus-

fielen, ist er geneigt, die Summe der Ergebnisse aller anderen auf diesem Gebiete experimentierenden Untersucher als spezifische Wirkung der verwendeten Giftstoffe in Frage zu stellen. Es ist nicht erfreulich, wenn wissenschaftliche Arbeiten in dem Tone der Kaiserlingschen Schrift abgefaßt werden. Die Rolle eines grollenden Olympiers eignet sich hierzu so wenig, wie sie seine sonst beachtenswerte Arbeit unerquicklich zur Lektüre macht.

Der einzige Autor, der einen ziffernmäßigen Niederschlag seiner Beobachtungen über das Auftreten genuiner Gefäßerkrankungen beim Kaninchen gibt, ist Oswald Loeb. Er sezierte 280 Kaninchen, ohne auch nur in einem Falle eine spontane Arterienerkrankung zu finden. Weiter glaubt er auch der Kachexie keine Rolle für das Auftreten von Arterienerkrankungen zuschreiben zu sollen, weil er schwer kachektische Tiere frei von Veränderungen fand, während die Tiere mit schwersten Veränderungen vorzüglichen Ernährungszustand zeigten.

Ich habe nun selbst seit etwa 3 Jahren mein Augenmerk auf spontane Gefäßerkrankungen beim Kaninchen gerichtet und 400 Kaninchen teils selbst seziert, teils wenigstens die Aorta und die großen Gefäße selbst untersucht. Die Tiere waren teils spontan zugrunde gegangen an interkurrenten Krankheiten wie starke Ekzeme, Pneumonie, Coccidiose, Peritonitis, teils getötet zum Zwecke der Blutgewinnung usw. Bei diesen 400 Tieren konnte ich Gefäßveränderungen finden bei 12 Tieren, d. h. in 3 % aller Fälle. Diese Veränderungen, von denen ich einige der schwersten makroskopisch und mikroskopisch abbilde, zeigten starke graduelle Differenzen. Von den wenigen hochgradigen Veränderungen wie Aneurysma dissecans, aneurysmatische Ausbuchtung der Wand, totale oder partielle Sklerosierung, fanden sich geringere Erkrankungen bis herab zu den kleinsten Zeichen einer Gefäßerkrankung. Dabei glaube ich annehmen zu dürfen, daß die eruierte Ziffer von 3 % noch zu niedrig ist, und daß man durch chemische Behandlung des Gefäßsystems mit Silbersalzen, wie durch mikroskopische Untersuchung wohl noch in einer weiteren Reihe von Fällen geringere Grade von Erkrankung des Gefäßsystems finden würde, die sich dem unbewaffneten Auge entziehen. Eine weitere Reihe von Beobachtungen, die ich an meinen Experimenten gewann, kann ich zwar nicht ziffernmäßig angeben, möchte sie indessen doch der Vollständigkeit halber hier anführen.

Ein Unterschied zwischen der Empfindlichkeit der Geschlechter bzw. des Auftretens von Gefäßerkrankungen konnte nicht konstatiert werden. Die Beobachtung Josués sowie Loebs und Githens, daß jüngere und schwangere Tiere relativ refraktär gegen gefäßverändernde Gifte seien, möchte ich nur mit Reserve unterschreiben. Es scheint in der Tat, daß solche Gefäßveränderungen schwerer bei jungen Tieren hervorgerufen werden, daß sie indessen bei solchen überhaupt nicht vorkommen, muß ich in Abrede stellen. Ich habe Gefäßerkrankungen bei ganz jungen Tieren sogar zweimal spontan, in einigen Fällen auch experimentell gefunden, und zwar an Tieren, die im eigenen Stalle vor wenigen Monaten geworfen waren. Die Beurteilung des Alters der Tiere, ist, wenn der Wurf nicht im eigenen Stalle erfolgt und seine Zeit bekannt ist, bei der Sektion auf Grund anatomischer Anzeichen zu schwierig und unsicher, als daß sich Schlüsse daraus ziehen ließen. Rassenunterschiede machen sich dagegen sicher bemerkbar. Bereits gelegentlich früherer ausgedehnter Versuche über experimentell zu erzeugende aszendierende Genitaltuberkulose, wie auch bei meinen Untersuchungen der letzten Jahre konnte ich die Beobachtung machen, daß die Kaninchen feinerer Rassen, wie Lapin, belgischer Widder, Seidenhaarige eine geringere Widerstandsfähigkeit besitzen gegen Schädlichkeiten verschiedenster Art als das gewöhnliche Landkaninchen Norddeutschlands. Auch die Albinos scheinen weniger widerstandsfähig zu sein. Bezüglich der Inzucht beim Kaninchen stehen mir eigene Erfahrungen nicht zur Verfügung, da die Bestände der Stallungen bei größerem Tierbedarf schnell verbraucht werden, außerdem die Entscheidung schwierig zu fällen ist, bei welcher Generation der Begriff der Inzucht einzusetzen hat, denn bis zu einem gewissen Grade dürften unsere Kaninchen, die meist einem nur kleinen Territorium entnommen werden, als ingezüchtet, wenigstens im Sinne z. B. exakter landwirtschaftlicher Züchtung, zu betrachten sein. Die Frage, ob bei Kaninchen auch durch andere Substanzen als die zunächst hierzu verwandten Nebennierenpräparate derartige Arterienveränderungen hervorgerufen werden, ist durch die Summe der in einem früheren Kapitel aufgeführten, in diesem Sinne positiv wirkenden Substanzen bereits entschieden und dürfte im Laufe der Zeit durch die sich ständig

vermehrende Zahl solcher Substanzen nur noch besser fundiert werden. Zur Beurteilung der Frage, inwieweit im Sinne v. Koránjis das dargereichte Futter einen Einfluß auf die Widerstandsfähigkeit des Kaninchens ausübt, konnte ich keine eigenen Beobachtungen sammeln. Meine Tiere erhielten im Sommer Grünfutter und Rüben, im Winter ausschließlich Rüben, Kartoffeln usw., mit Hafer ernährte Kaninchen habe ich nicht behandelt oder seziert. Während nun bei den Haustieren wie Pferd, Rind, Hund, Schwein und auch beim Hirsch die auftretenden Gefäßerkrankungen auch qualitative Differenzen aufzuweisen scheinen, waren die von mir beim Kaninchen gefundenen nur quantitativ different. Ihre Beziehung zu den experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen werde ich im folgenden Kapitel behandeln.

Hiermit wären die Daten zusammengestellt, die ich aus Literatur, Umfrage und eigenen Beobachtungen gewinnen konnte. Sind sie auch nur gering an Zahl, so lassen sie sich doch kurz in einigen nicht unwichtigen Sätzen zusammenfassen.

1. Genuine Gefäßerkrankungen sind beobachtet beim Pferd, Rind, Hund, Schwein und Hirsch. Die Häufigkeit ihres Vorkommens ist unbekannt.

2. Genuine Gefäßerkrankungen kommen auch beim Kaninchen vor.

3. Sie wurden vom Verfasser gefunden unter 400 Tieren 12 mal, d. h. in 3 % der Fälle, doch kann ihr Vorkommen noch häufiger sein.

4. Werden Gefäßerkrankungen künftig experimentell hervorgerufen, so ist ziffernmäßig darzutun, daß sie den Prozentsatz der genuinen Gefäßerkrankungen weit überschreiten, wenn ihnen Beweiskraft zukommen soll.

Literatur.

(Siehe auch die Literatur zu Kapitel IV.)

1. Baum-Thienel, Arch. f. mikr. Anat. u. Entwickl. 1904 Bd. 63.
2. Fischer, B., Deutsche Med. Woch. 1905 Nr. 43.
3. Frank, Handbuch der Anatomie der Haustiere. II. Bd.

4. Friedberger und Fröhner, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere. I. 5. Aufl. Stuttgart 1900.
5. Gmelin, Briefliche Mitteilung.
6. Hutyra und Marek, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Jena 1905.
7. Josué, La Presse médicale. 18. Nov. 1903.
8. Derselbe, Journ. de Phys. et de Path. gén. 1905 Bd. 7.
9. Kaiserling, Berliner Klin. Woch. 1907 Nr. 2.
10. Kitt, Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere. II. Bd.
11. v. Koránji, A., Deutsche Med. Woch. 1906 N. 45.
12. Leucet, Schütz-Ellenberger. Bd. 9 S. 116.
13. Loeb, O., Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturwiss. zu Marburg, 12. Juni 1907, Nr. 5.
14. Lüpke, Verhandlungen d. Ges. deutscher Naturf. u. Ärzte. Stuttgart 1906.
15. Lyding, H., Zeitschr. f. Tiermed. 1907 Bd. 11.
16. Ostertag, Handbuch der Fleischbeschau, 3. Aufl. Stuttgart 1899.
17. Uebele, G., Briefliche Mitteilung.

XII. Histopathogenese der erzeugten Gefäßerkrankung.

Im folgenden Kapitel bespreche ich nun die pathologischen Veränderungen der Versuchsreihen, die in den vorhergehenden Kapiteln abgehandelt sind. Um Wiederholungen zu vermeiden, werden sie hier zusammen betrachtet. Dies läßt sich um so eher durchführen, als die anatomischen Veränderungen, die bei den Tieren aller Versuchsreihen gefunden wurden, sich nicht qualitativ, sondern nur quantitativ voneinander unterscheiden. Hiervon machen auch keine Ausnahme die Veränderungen, die bei den Sektionen 400 nicht behandelter Tiere gefunden wurden.

a) Makroskopische Veränderungen.

Der Sektionsbefund ergab in zahlreichen Fällen in den verschiedensten Organen eine Reihe von Veränderungen, die in Beziehung zu der in Rede stehenden Frage häufig nur eine mehr oder weniger lose, in anderen Fällen sicherlich ohne jede Bedeutung für dieselbe ist. Der Vollständigkeit halber seien sie hier in Kürze erwähnt.

Am Herzen waren die beobachteten Veränderungen im ganzen nicht gering an Zahl. In einigen Fällen wurde ein nicht hochgradiger seröser Erguß im Perikard gefunden. Die Beurteilung

der Frage, inwieweit Hypertrophie und Dilatation anzunehmen war, ist in hohem Maße schwierig. Hierin stimme ich der Ansicht Kaiserlings durchaus bei. Einmal fehlte mir hierzu eine genügende Kenntnis der normalen Verhältnisse, die ich auch durch die 400 Sektionen normaler Kaninchen nicht mit Sicherheit erworben zu haben glaube, zweitens sind mir — trotz eingehender Literaturstudien — genaue Daten über normale Größen- und Dickenmaße des Kaninchenherzens nicht bekannt geworden, und drittens bieten die Methoden der Messung so große Schwierigkeiten und Fehlerquellen, daß ich geglaubt habe, auf dieselben verzichten zu sollen. Ich habe daher in den Protokollen nur an den Stellen Notizen darüber gegeben, an denen mir solche unbedingt notwendig erschienen, und an diesen möchte ich sie auch nur mit aller Reserve aufgefaßt wissen, im Bewußtsein ihrer Ungenauigkeit. Bezüglich der Qualität des Myokards wurde sehr häufig die Beobachtung einer mehr oder weniger starken Brüchigkeit und Schlaffheit, in einzelnen Fällen auch einer gelblich-braunen Färbung gemacht.

Auch Hämorrhagien fanden sich am Herzen nicht selten. Sie hatten ihren Sitz sowohl im Perikard wie im Endokard, selten im Myokard. In ganz vereinzelten Fällen wurden solche Hämorrhagien an dem freien Rande der Klappensegel gefunden, den sie perlschnurartig begrenzen.

Am Gefäßsystem trat — außer der später zu erwähnenden Aorta — mit einer fast gesetzmäßigen Gleichheit in die Erscheinung ein pralles Gefülltsein des Venensystems. Diese Beobachtung, die bei den Sektionen der nicht behandelten Tiere vermißt wurde, war so charakteristisch, daß sie nur dort besonders erwähnt wurde, wo diese pralle Füllung — die häufig quantitative Unterschiede zeigte — derart exzessiv gefunden wurde, daß man fast den Eindruck einer allgemeinen Dilatation des ganzen Venensystems erhielt. Besonders häufig wurde ein derartiger Befund erhoben bei den Koronarvenen und den Venae cavae.

In der Thymusdrüse wurden nur in einem einzigen Falle zahlreiche kleinste punktförmige Hämorrhagien angetroffen.

Im Respirationstraktus wurden besonders häufig Veränderungen in den Lungen gefunden, die oft einen so hohen Grad angenommen hatten, daß sie in bezug auf ihre Dignität als Todesursache angesprochen werden mußten. So kamen zur Beob-

achtung: Ödem, seröser und blutig seröser Erguß der Brusthöhle, hämorrhagische Infarzierung der Lunge, bronchopneumonische Herde, lobäre Pneumonie eines oder mehrerer Lappen.

Auch der Digestionsapparat war an den Veränderungen beteiligt. In großer Häufigkeit wurden im Magen kleinste punktförmige Blutungen in der Schleimhaut in mehr oder weniger großer Anzahl angetroffen. Diese Hämorrhagien erreichten mitunter Hanfkorngröße. Auch hämorrhagische Ulzerationen wurden nicht selten gefunden. Ebenso wurden im Duodenum, Jejunum, Ileum, Processus vermiformis und Rectum derartige kleinere oder größere Hämorrhagien, auch hämorrhagische Ulcera häufig beobachtet. In diesen Abschnitten des Digestionstraktus zeigten sich weiterhin verschieden starke Grade von Enteritis nodularis und follicularis, die eine besondere Stärke bei den mit Chlorbaryum behandelten Tieren zeigten, dessen spezifische Wirkung auf den Darm besonders Schedel nachgewiesen hat. Indessen wurden qualitativ gleiche, nur quantitativ geringere Grade derselben auch bei den mit Hydrastinin behandelten Tieren gefunden. In gleicher Weise zeigte sich bei den mit beiden Präparaten behandelten Tieren oft ein Zustand exzessiver Kontraktion des Darmes mit flüssigschaumigem Inhalte, während die Serosa des Darmes starke Gefäßinjektion aufwies. Diese gleichartigen Effekte beider verschiedenen Präparate dürfte in der gemeinsamen stark gefäßkontrahierenden Eigenschaft ihre Ursache haben.

Im Netz und Mesenterium wurden häufig in dichten Trauben und zusammenhängend die Blasenwürmer der Taenia serrata, Cysticercus pisiformis, sowie verirrte Leberegel, Distomum hepaticum, angetroffen.

Die Bauchhöhle fand sich nicht selten erfüllt von einem an Menge meist geringen serösen Inhalte, der als Stauungshydrops aufgefaßt werden mußte. Nur in einem Falle war sie erfüllt von flüssigem Blute. Da sich keine Gefäßruptur auffinden ließ, mußte mangels jeder anderen Erklärung an eine Blutung per diapedesin gedacht werden, verursacht durch übermäßige Dilatation durch das applizierte Spermin.

Die Leber war der Sitz der bei weitem zahlreichsten Veränderungen. Unter diesen herrschten wiederum vor die Parasiten

und deren häufige Folgeerscheinungen: Bindegewebshyperplasie und Narbenbildung. An Parasiten wurden in der Leber angetroffen: Distomum hepaticum, seltener Distomum lanceolatum, und in einzelnen Fällen Coccidium oviforme. Außer diesen parasitären Erkrankungen fanden sich gelegentlich Hämorrhagien der Serosa sowie in einigen Fällen Muskatnußleber und Stauungsleber.

Die Gallenblase zeigte in vereinzelten Fällen einen nicht allzu starken Hydrops.

Die Nieren wiesen im ganzen erheblichere Veränderungen nicht auf. Gelegentlich wurden Stauungsniere sowie eine stärkere Ablagerung von Kalk, in seltenen Fällen auch kleine subkapsuläre Hämorrhagien beobachtet.

In der Gesamtheit der serösen Häute kamen sehr häufig mehr oder weniger zahlreiche Hämorrhagien verschiedener Größe zur Beobachtung.

Die erwähnten Erkrankungen der Lungen, Ergüsse in Brust- und Bauchhöhle, Veränderungen des Herzens, Überfüllung des Venensystems und Hämorrhagien der serösen Häute sind von Amberg und anderen als charakteristisch für die akute Form der Adrenalinvergiftung beschrieben worden. Es ist nach meinen Beobachtungen festzustellen, daß diese Annahme sicherlich nicht nur für das Adrenalin zutreffend ist. Derartige Veränderungen scheinen vielmehr durch eine Summe verschiedenartigster Noxen hervorgerufen werden zu können, die, wie auch die Versuche B. Fischers und vieler andrer zeigen, trotz größter Verschiedenartigkeit der Substanzen die gleichen Affektionen auszulösen vermögen.

Im übrigen muß selbst diese Annahme in ihrer Allgemeinheit mit aller Reserve aufgefaßt werden. Die Untersuchungen von Rost, der den Einfluß der verschiedensten Todesarten auf das Auftreten von Hämorrhagien untersuchte, haben ergeben, daß Veränderungen gleicher oder ähnlicher Art auch spontan in Fällen angetroffen werden, in denen Schädlichkeiten der gedachten Art nicht zur Wirkung gekommen sind. Wenn man nun weiter berücksichtigt, daß der gerichtlichen Medizin die vielfach beobachteten Hämorrhagien durchaus geläufig sind bei Erhängten und Erstickten, und sich rekapituliert, daß bei der weitaus größten Mehr-

zahl meiner Tiere der Tod schließlich durch Erstickung eingetreten ist, so wird die Dignität der hier erörterten Veränderungen weiterhin um ein erhebliches reduziert.

Es bleibt dann noch bezüglich des Zentralnervensystems nachzutragen, daß trotz der zahlreich zur Beobachtung gekommenen Motilitätsstörungen im Rückenmarke, soweit dasselbe daraufhin untersucht wurde, Veränderungen nicht gefunden wurden. Auch das Gehirn zeigte selten das Bild schwerer Erkrankung. Gelegentlich wurde eine stärkere Injektion und Füllung des Gefäßsystems beobachtet.

Im Knochensystem und der Muskulatur wurden Veränderungen nicht angetroffen. Wohl aber fanden sich solche in nicht ganz seltenen Fällen im Integument. Es wurden verschieden starke Grade der Räude gefunden, als deren Ursache die Milben der Sarcoptes minor, Sarcoptes scabiei, Dermatocoptes und Dermatophagus cuniculi nachgewiesen werden konnten.

Gegenüber diesen mehr oder weniger nebensächlichen Befunden nehmen den größten Teil des Interesses in Anspruch die Veränderungen, welche in der Aorta angetroffen wurden.

Betrachtet man die Aorta in situ, in unaufgeschnittenem Zustande, so zeigt sie häufig nicht mehr ein glattes zylindrisches Rohr, sondern es finden sich in ihrem Verlaufe bald nach dieser, bald nach jener Richtung hin in verschiedenen Höhen Ausbuchtungen, die derselben oft ein buckelartiges Aussehen verleihen. Diese Auftreibungen der Wand lassen sich oft leicht eindrücken, oft hat der tastende Finger dabei das Gefühl des Pergamentknitterns, nicht selten fühlt man aber auch dabei scharfe Kanten, welche die Vermutung, daß hier Kalk deponiert sei, nahe legen. Schneidet man die Aorta auf, so finden sich in derselben Veränderungen verschiedener Art.

1. Am meisten ins Auge fallend sind naturgemäß die stärksten Veränderungen, die bereits in unaufgeschnittenem Zustande die Aufmerksamkeit auf sich lenkten. Sie stellen sich jetzt dar als Erweiterungen des Gefäßrohres, Ausbuchtungen der Wand, die als partielle Aneurysmen angesprochen werden müssen. Sie umfassen nicht die ganze Zirkumferenz, doch nähern sie sich in besonders ausgeprägten Fällen dieser Ausdehnung ganz erheblich.

Meist besitzen sie einen größeren Längs- als Querdurchmesser. Die größeren Aneurysmen, die vielfach durch Konfluieren mehrerer kleiner entstanden zu sein scheinen, zeigen häufig einen wallartigen Rand, der sich oft hart, verdickt und rauh anfühlt, während das Zentrum, die Vertiefung des Aneurysmas, eine Verdünnung der Wand zeigt von pergamentartigem Aussehen.

Es ist von großem Interesse, daß ich das größte Aneurysma dissecans (Taf. XI, Fig. 16) und die stärksten partiellen Aneurysmen (Taf. XI, Fig. 17) bei nicht behandelten Tieren gefunden habe.

2. Neben diesen größeren partiellen Aneurysmen wurde am häufigsten angetroffen eine Form der Erkrankung, die graduell etwas geringer war. Es sind dies die kleinen „näpfchenförmigen Herde (Erb)“, „plaques calcaires (Josué)“, „sklerotischen Beete (B. Fischer)“. Sie dokumentieren sich als kleinste, punktförmige bis etwa hanfkorngroße Herde, von meist runder bis ovaler Form. Sie zeigen gewöhnlich, doch nicht immer, einen etwas über die Umgebung prominierenden Rand. Im Zentrum befindet sich eine dellenartige Niveaudifferenz. Ihre Farbe ist weißgrau bis gelblichgrau, so daß sie leicht gegen die Umgebung abstechen. Ihre Konsistenz ist verschieden. Bald ist sie hart, bald nicht unterschiedlich von der Umgebung.

3. Eine dritte Form der Veränderungen ist eine bald mehr lokalisierte, bald mehr diffuse, gelbliche bis gelblichweiße Fleckung und Streifung der Oberfläche. Bei genauerer Betrachtung wird über solchen Stellen der glänzende Überzug der Intima nicht vermißt, sie muß daher als fettige Degeneration angesprochen werden.

4. Die letzte Art der makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen endlich sind staubförmig feinste weiße bis weißlich-gelbe Stippchen, die wie feine Splitterchen auf oder in der Oberfläche zu sitzen scheinen. Sie sind so fein, daß sie sich für das unbewaffnete Auge an der Grenze der Erkennbarkeit befinden. Über diese Stippchen wird bei der chemischen Untersuchung noch gesprochen werden.

Gegenüber diesen verschiedenen Erkrankungsformen, in denen sich der in Rede stehende Prozeß in der Aorta des Kaninchens präsentiert, muß darauf hingewiesen werden, daß eine Form der

Veränderungen, die besonders in der menschlichen Aorta mit großer Häufigkeit angetroffen wird, hier fehlt. Dies ist die Geschwürsbildung. In keinem meiner Fälle, auch bei den schwersten Erkrankungsformen und ebensowenig bei den Aorten 400 unbehandelter Tiere konnte ich makroskopisch ein Ulkus finden. Daß dies kein Zufall ist, dürfte einmal die an sich nicht ganz geringe Zahl der Tiere, verbürgen. Zweitens aber ist auch trotz der über dieses Kapitel stark angewachsenen Literatur von keinem Experimentator Geschwürsbildung beschrieben worden. Wir werden an späterer Stelle auf diese Frage noch zurückkommen müssen.

Die Lokalisation des Prozesses in der Kaninchenaorta ist eine fast gesetzmäßige und als solche von einer großen Zahl von Untersuchern beschrieben worden. Die Prädilektionsstelle ist die Aorta ascendens dicht über den Aortenklappen. Wurden überhaupt makroskopisch sichtbare Veränderungen gefunden, so wurden solche im Anfangsteile der Aorta ascendens nur in ganz wenigen Fällen vermißt. Nächst der Aorta ascendens ist der Arcus aortae die am häufigsten erkrankte Stelle der Aorta. Viel seltener als beide ist die Aorta abdominalis ergriffen, und auch in dieser ist der Teil unterhalb der Artt. renales seltener befallen als der oberhalb derselben befindliche. Reichte die Erkrankung bis in den unterhalb der Artt. renales gelegenen Teil der Bauchaorta, so war auch der darüber befindliche Teil ergriffen.

Nur ein einziger Fall macht von dieser Regel eine eigenartige Ausnahme (XXXIV). Bei diesem Tiere wurde weder in der Aorta ascendens, noch im Arcus, noch im oberen Teile der Bauchaorta eine Spur makroskopischer Veränderungen angetroffen, dagegen war die Bauchaorta unterhalb der Artt. renales bis zur Teilungsstelle in die beiden Artt. iliacae in ein starres, buckelartig ausgebuchtetes Rohr verwandelt. Diese eigenartige Lokalisation ist um so auffallender, als sie in dieser Form bisher noch von keinem Untersucher beschrieben worden ist.

Zur übersichtlichen Vergleichung sind die makroskopischen Befunde in den Protokollen in Schemata eingezeichnet.

Gegenüber den mehr oder weniger schweren Veränderungen in der Aorta ist die Beteiligung ihrer Äste sowie der kleinen Arterien innerhalb der Organe und der Venen gering. Erb konnte in drei Fällen, und zwar nur im Stamme der Nierenarterien, gleichartige

Veränderungen feststellen und kommt zu dem Schlusse, daß diese stets am Hilus der Organe Halt machen.

Ich habe außer den Renales noch die Anonyma, Karotiden, Iliacae, Pulmonalis und Venae cavae zur Untersuchung mit herangezogen. Bei diesen Untersuchungen, die naturgemäß keinerlei Anspruch auf Vollkommenheit machen konnten, gelang es mir in keinem Falle, eine Erkrankung des betreffenden Gefäßes zu finden.

Scheide ich nun die Tiere jeder Serie aus, die nach nur einer Injektion zugrunde gingen, weil es, wie ich schon oben andeutete, kaum möglich sein dürfte, daß sich derartige anatomische Veränderungen der Aorta in Stunden oder gar Minuten bilden, so erhalte ich bezüglich der makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen folgende Ziffern:

Appliziertes Gift	Reduzierte Zahl der Tiere	Zahl der Tiere mit makroskopischen Veränderung. d. Aorta	Prozentzahl der Tiere mit makroskopischen Veränderungen der Aorta
Chlorbaryum	5	4	80,00%
Hydrastin	13	5	38,46%
Hydrastinin	11	6	54,55%
$BaCl_2$ + Spermin . .	4	2	50%
Hydrastinin + Spermin	6	1	17%

In der Natur dieser Gefäßerkrankung ist es begründet, daß nur die stärksten Formen derselben der makroskopischen Erkennbarkeit zugänglich sind. Will man ihre feineren Grade, vor allem ihre Anfangsstadien erkennen, so bedarf man der chemischen, mikroskopischen und mikrochemischen Untersuchung. Diese Notwendigkeit ist von allen Experimentatoren anerkannt und die Methodik der Untersuchung diesem Postulate angepaßt worden.

Wir werden sehen, wie sich durch diese Methoden die Prozentziffern der Tiere, bei denen Erkrankungen der Aorta gefunden wurden, verschieben werden.

b) Ergebnisse der chemischen Untersuchung.

Da — wie hier vorweggenommen werden darf — im Vordergrunde der Erkrankung der Aortenwand der Prozeß der Verkalkung steht, so war es naheliegend zu versuchen, diejenigen Stadien des Kalzifikationsprozesses, die sich

dem unbewaffneten Auge zunächst entziehen, durch chemische Reagentien der makroskopischen Erkennbarkeit zugänglich zu machen. Hierfür besitzen wir ein geeignetes Reagens in dem Argentum nitricum. Legt man, nach einer neuerlich v. Kóssa zugeschriebenen Vorschrift, mit Kalk imprägnierte Gewebsstücke, die zuvor gut mit Aq. dest. ausgewaschen sind, damit das die Reaktion störende Chlornatrium ausgewaschen wird, in eine Lösung von 1—5% Argentum nitricum und setzt sie dem Tageslicht aus, so werden die verkalkten Partieen schnell gelb bis braunschwarz.

Es verdient an dieser Stelle erwähnt zu werden, daß diese Vorschrift zu Unrecht an den Namen v. Kóssa geknüpft wird. Die Silberreaktion zum Nachweise des Kalkes wird von den Mineralogen schon seit langer Zeit benutzt, nur muß bei den unorganischen Mineralien zur Reduktion des Silbers noch Pyrogallol hinzugesetzt werden. Für organische Gewebe erübrigt sich dieser Zusatz, da die vorhandene organische Substanz die Reduktion unterstützt, bezüglich herbeiführt. Für organische Gewebe wurde bereits 1896, also 5 Jahre vor v. Kóssas Untersuchungen von Wilhelm Schmelzer der Kalknachweis makro- und mikrochemisch mit Argentum nitricum in exakter und erschöpfender Weise beschrieben. Schmelzer dürfte also das Verdienst zuzuschreiben sein, die Silberreaktion als Erster auf die organischen Gewebe angewandt zu haben.

Es wird nun bei dieser Reaktion der phosphorsaure Kalk in phosphorsaures Silber umgesetzt, das eine gelbe Eigenfarbe hat und am Lichte rasch unter Abscheidung von metallischem Silber in staubfeinen Körnchen geschwärzt wird. Diese Methode eignet sich daher nur zum Nachweis des phosphorsauren Kalkes, insofern nur das Silberphosphat eine kanariengelbe Eigenfarbe besitzt, durch deren Schwarzfärbung es bei der Reduktion makroskopisch erkannt wird. Dem Silberkarbonat kommt nur eine helle weißlichgelbe Färbung zu, so daß diese bei der Reduktion sich nur unerheblich dunkler tingiert und daher nicht leicht makroskopisch zu erkennen ist. Die Reaktion wurde zuvor an einer frischen aufgeschnittenen stark verkalkten Kaninchenniere geprüft. Die verkalkten Partien färbten sich gelb und, je länger sie dem Lichte ausgesetzt wurden, tief braunschwarz. Es wurden nun sämtliche gut mit Aq. dest. ausgewaschenen Aorten 6 bis 10 Stunden in eine 3% Lösung von Argentum nitricum gelegt und dem Tageslicht ausgesetzt. Zu meiner großen Überraschung trat nur in einem einzigen Falle (X) die erwünschte Silberreaktion ein. Die Aorta ascendens, der Arcus aortae und besonders der obere Teil der Aorta descendens bis zu den Nierenarterien fand sich übersät mit zahllosen kleinsten punktförmigen braunschwarzen Herdchen, die also als kalciumphosphathaltig anzusprechen waren. (Die Lokalisation dieser Kalkherdchen befindet sich bei dem Sektionsprotokoll des Tieres X in das Schema eingezeichnet.)

Dieses fast völlig negative Resultat war so auffallend, daß naturgemäß nach einer Erklärung dafür gesucht werden mußte.

Zunächst ergab sich die Frage, ob das Argentum nitricum etwa nicht genügend in die Tiefe gedrungen sei. Da, wie wir später sehen werden, der Verkalkungsprozeß sich nur in der Media abspielt, so wäre es ja denkbar, daß

die Intima und die Lamina elastica interna dem Eindringen der Argentum nitricum-Lösung einen Widerstand entgegensetzte. Diese Frage mußte sich durch die mikroskopische Untersuchung entscheiden lassen.

Eine zweite Möglichkeit wäre die, daß wir es hier mit phosphorsaurem Kalk gar nicht oder nur in minimalsten Mengen zu tun hätten, daß der Kalk uns hier vielmehr in Gestalt des kohlensauren und fettsauren Kalkes entgegenträte. Auf diese Fragen mußte die mikrochemische Reaktion Antwort geben.

Indessen mußten sich die Erwägungen auch dahin richten, ob etwa die Konservierung diesen negativen Ausfall der Silberreaktion bedingt haben könne. Die Konservierung der Organe geschah nun in 10fach verdünntem käuflichen Formalin (= 3,6% Formaldehyd), und zwar aus dem Grunde, um die Präparate für Untersuchungen auf fettige Degeneration geeignet zu erhalten. Durch äußere Verhältnisse hatten die Präparate 1 bis 1½ bis 2 Jahre in dieser Lösung aufbewahrt werden müssen, und in dieser langen Zeit hätte ja der in den Geweben deponierte Kalk gewisse chemische Veränderungen erfahren können. Für die Möglichkeit dieser Annahme sprechen gewisse Beobachtungen, die in der Literatur niedergelegt sind. So finden sich in den Arbeiten von Aschoff und F. Fischler Angaben, die für die Löslichkeit einmal deponierter Kalksalze sprechen, ohne daß die Autoren allerdings die Ursache und der Art der Lösung der Kalkverbindungen definitiv klarstellen. Ich werde auf diese Frage bei den mikrochemischen Untersuchungen zurückzukommen haben.

c) Mikroskopische Veränderungen.

Zum Zwecke der histologischen Untersuchung wurden die Organe in 10% Formalinlösung (= 3,6% Formaldehyd) gehärtet und in Paraffin eingebettet, zum Teil wurden auch Schnitte auf dem Gefriermikrotom angefertigt.

Zur genauen Feststellung der Grenzen und Übergänge der erkrankten Partieen wurden Serienschnitte in großem Umfange angelegt.

Als Färbemittel wurden benutzt für Kernfärbungen: Hämatoxylin, Hämalaun und Lithionkarmin; für Bindegewebe und Muskulatur: Eosin, Orange G. und Pikrinsäure-Säurefuchsin (van Gieson); für elastisches Gewebe: Resorzinfuchsin (Weigert); für Plasmafärbung: polychromes Methylenblau und Malachitgrün; für Fett: Sudan III, und für Kalk: Purpurin.

Um Wiederholungen zu vermeiden, werde ich im folgenden so verfahren, daß ich bezüglich der mikroskopischen Analyse zugleich die wesentlichsten Punkte der Pathogenese des Prozesses mitberücksichtige und die Erkrankungsformen der Aorta in den Stadien ihres Werdeganges schildere. Ich beziehe mich hierbei auf die mikroskopischen Zeichnungen, die — vom akademischen Universitätszeichner Haeger (Greifswald) ausgeführt — meiner Arbeit beigegeben sind.

Wenn schon makroskopisch das Bild der Verkalkung und Aneurysmenbildung als das hervorstechendste Merkmal der Erkrankung auffällt, so ist es ohne weiteres klar, daß in solchen Partieen die Anfänge des Erkrankungsprozesses nicht gefunden werden können, weil Verkalkung und Aneurysmenbildung bereits den Tod oder wenigstens das Erkranktsein gewisser Gewebselemente

zur Voraussetzung haben. Zur Auffindung der ersten Stadien der Gefäßerkrankung wurden deshalb Stückchen aus der Wand der Aorta herausgeschnitten, an denen überhaupt makroskopisch keine Veränderungen wahrnehmbar waren. Diese Stücke wurden allen Teilen der Aorta entnommen unter geflissentlicher Vermeidung erkrankter Partieen. In solchen makroskopisch gänzlich unverändert aussehenden Partieen bot sich nun sehr häufig ein Bild, wie es Taf. IX Fig. 1 zeigt. Im Schnitt springt die erkrankte Stelle um ein Geringes über die Umgebung hervor, ein Zeichen dafür, daß sie ihre Kontraktilität zum Teil verloren hat und in vivo entweder bereits den ersten Beginn aneurysmatischer Erweiterung zeigte, oder wenigstens die Tendenz hierzu besaß. Dies lehrt auch der mikroskopische Bau der erkrankten Stelle. Der Erkrankungsprozeß betrifft hier nur die Media, und zwar auch nur einen Teil derselben. Während in der gesunden Nachbarschaft die Muskelzellenverbände ihr gestrecktes spindeliges Faserwerk zeigen, finden wir hier die Muskelzüge nicht mehr so straff angeordnet, sie sind mehr oder weniger gelockert und grobwellig. In dem größten Teil des Herdes sind zwar die Muskelzellen noch am Leben, aber sie sind mehr oder weniger schwer geschädigt. Den Gradmesser der Erkrankung finden wir in den Kernen der Muskelzellen. Während wir in einer Reihe von Zellen die Muskelzellenkerne noch gut gefärbt und unverändert sehen, sind dieselben (Taf. IX Fig. 1 bei K.) schwer geschädigt. Bald zeigen sie Quellung und Vacuolisierung, bald haften sie zu mehreren zusammen, geben das Bild der Pyknose und die vielgestaltigen Formen der Auflösung und des Zerfalls. Diese mannigfaltigen Formen sind so zahlreich und andrerseits von vielen Autoren beschrieben, daß ein genaueres Eingehen auf dieselben nicht notwendig erscheint. Es bleibt indessen noch zu erwähnen, daß die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, daß sich unter den mit Kernfarbstoffen tingierbaren Chromatinsubstanzen neben den Kernen der Muskelzellen wohl auch Reste von Kernen fixer Bindegewebszellen und auch wohl von Leukozyten finden können, wenngleich mir der sichere Nachweis solcher nicht gelang. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle dürfte es sich indessen wohl nur um zugrundegehende Kerne der Muskelzellen handeln. Peripherisch von den Degenerationsformen der Kernsubstanz finden wir (Taf. IX Fig. 1 bei N.) bereits einige Lamellen von Muskelzellen, in denen fast alle Reste von Chromatin geschwunden sind, und die schon eine fast völlige Nekrose der Muskelzellen zeigen. Bemerkenswert ist schließlich noch, daß über diesem Herd (Taf. IX Fig. 1) die Intima völlig intakt ist. Sie zeigt einen schmalen Saum einer einschichtigen Lage von Endothel, dessen Protoplasma und Kerne bei starken Vergrößerungen sich als unverändert erweisen.

Dauert nun die Wirkung der gefäßschädigenden Noxe länger an, so dokumentiert sich dies in dem Weiterschreiten des Prozesses. In Fig. 2 Taf. IX sehen wir in einem ähnlichen Herde die Reste von Chromatinsubstanz völlig, und zwar auf die ganze Ausdehnung des Herdes verschwunden. Die Muskelzellbündel sind in ihrem Verbande gelockert und zeigen infolge der Zugwirkung der gesunden Muskulatur eine stark grobwellige Beschaffenheit. Auch ihre geringe

Affinität zu Farbstoffen zeigt die Schädigung ihrer vitalen Energie, die bis zu völligem Gewebstode, zur Nekrose der betreffenden Partie geführt hat. Interessant ist hier wieder, daß die Intima über diesem Herd keinerlei Veränderung zeigt, sondern ein völlig normales Aussehen besitzt. Auffällig ist und einer besonderen Erwähnung bedarf die eigenartige trichterförmige Einziehung, die wir im Zentrum dieses Herdes sehen. Während wir in der Regel finden, daß sich derartig erkrankte Stellen, die in vivo dem Blutdruck durch aneurysmatische Ausbuchtung nachgaben, post mortem infolge der später zu besprechenden Veränderung ihrer elastischen Elemente über die Umgebung hervorwölben, sehen wir hier genau den umgekehrten Effekt — die erkrankte Stelle ist im Zentrum trichterförmig eingezogen. Derartige Befunde wurden mehrfach erhoben. Die Erklärung für diesen Vorgang ist nicht leicht in erschöpfender Weise zu geben. Vielleicht kann man derselben näher kommen durch die Resultate der Untersuchungen Baums und seiner Schüler Thienel, Reissinger, Bärner und Rossmüller über den mikroskopischen Bau der arteriellen Blutgefäße der Haussäugetiere. Diese Untersuchungen ergaben, daß die Muskelfasern der Media nicht nur eine horizontale zirkuläre Richtung haben, sondern daß sich in derselben auch längsverlaufende, die sich in verschiedenen Ebenen schneiden, und außerdem spiralig das Gefäß umgreifende Muskelfasern finden, die sich unter einem Winkel von 80 bis 90 Grad schneiden. Weiterhin sagt Bärner von der normalen Aorta abdominalis des Pferdes: „Im allgemeinen verläuft die innere Begrenzung der Intima in flachen Wellenlinien." „Doch gibt es auch Stellen mit starker, tief einschneidender Faltung, an welcher sich manchmal sogar die Media beteiligt". Hierzu gibt er auf seiner Taf. II, Fig. 12 eine Abbildung, die bezüglich der trichterförmigen Einziehung der meinigen durchaus ähnlich ist.[1])

In Erwägung der Möglichkeit des Vorkommens ähnlicher Verhältnisse im Bau der Aorta des Kaninchens ließen sich derartige Einziehungen dann vielleicht folgendermaßen verstehen. An Stellen, die vielleicht normalerweise bereits bis zu einem gewissen Grade die Tendenz tiefer Faltung besitzen, kommt es durch gefäßschädigende Einflüsse zu einer Nekrose nur der zentralen Partien

[1]) Weiterhin könnten zur Erklärung für diese Einziehungen herangezogen werden die neuesten Ergebnisse von Untersuchungen Dürcks (dieses Archiv Bd. 189, S. 62ff.). Dürck fand bei Behandlung mit der Weigertschen Kupfer-Hämatoxylin-Eisenlackmethode besonders intensiv in dem Bindegewebe der Gefäße Netz- und Gitterwerke feiner elastischer Fasern, die sowohl in longitudinaler, wie zirkulärer und radiärer Richtung die Gefäßwand durchziehen. In dem radiären Netzwerke, dem er besondere Bedeutung beilegt, sieht er gegenüber den unter Nerveneinfluß wirkenden muskulären Gefäßverengerern eine automatisch wirkende Gefäßdilatationsvorrichtung. Unter der Annahme der Dürckschen Auffassung könnte es daher durchaus verständlich erscheinen, wenn es bei Ausschaltung der muskulären Gefäßkontraktion durch die Wirkung der radiären elastischen Gefäßdilatatoren zu derartigen lokalen Einziehungen käme.

der Media. Würde nun die Media nur querverlaufende Muskelbündel besitzen, so würde post mortem infolge Zusammenziehung der kontraktilen Muskelbündel der erkrankte Herd lumenwärts vorgebuchtet werden. Verlaufen dagegen peripherisch von der erkrankten Stelle stark ausgeprägte längsgerichtete Muskelbündel, so würden diese einer nach dem Lumen zu gerichteten Vorwölbung des Herdes einen Widerstand entgegensetzen. Berücksichtigt man nun den Effekt schräg und spiralig verlaufender Muskelfasern, so könnte wohl als Resultante derartig komplizierter Zugkomponenten unter Vermeidung der Vorwölbung eine trichterförmige Einziehung in die Erscheinung treten. Leider sind unsere Kenntnisse von der histologischen Architektur der Aorta des Kaninchens derartig ungenügende, daß ich den obigen Darlegungen nur den Wert von Hypothesen beimessen kann.

Die Nekrose der Media treffen wir nun in den verschiedensten Schichten dieser Gefäßhaut und auch in diesen in wechselnder Ausdehnung wie in verschiedener Form an. Während uns Fig. 2 Taf. IX ein Bild des Beginnens der Medianekrose in den zentralen Partien zeigt, finden wir in Fig. 3 Taf. IX den Beginn der Nekrose im peripherischen Drittel. In Fig. 4 und 5 Taf. IX sind zentrales und peripherisches Drittel gleichmäßig nekrotisiert, während sich zwischen beiden noch eine interponierte Zone gesunden Muskelgewebes vorfindet. In Fig. 6 Taf. IX ist auch der letzte Rest gesunden Muskelgewebes verschwunden, die ganze Media ist von der Intima bis zur Adventitia nekrotisch geworden.

Verschieden verhält sich gegenüber dieser Medianekrose die Intima. Und zwar finden sich alle Möglichkeiten, normales Verhalten, regressive und produktive Prozesse vertreten. Entweder ist sie unverändert (Fig. 2 Taf. IX), oder die Kerne ihrer Endothelzellen haben ihre Färbbarkeit verloren und sind zugrunde gegangen, N e k r o s e d e r I n t i m a (Fig. 4 Taf. IX), oder aber die Intima reagiert auf den Reiz der Medianekrose durch Zellvermehrung, H y p e r p l a s i e d e r I n t i m a (Fig. 3, 5, 6 Taf. IX). In diesen Fällen ist die H y p e r p l a s i e noch keine sehr hochgradige, sie zeigt eine Dicke von etwa 2 bis 4 Endothelschichten. Eine Erklärung für dieses verschiedene Verhalten der Intima, das ich sehr häufig zu beachten Gelegenheit hatte, konnte nicht gefunden werden.

Einen charakteristischen Befund zeigen die Veränderungen der e l a s t i s c h e n F a s e r n. Sie geben in den verschiedenen Stadien ihrer Veränderung, ein graduell verschiedenes Bild, das anfangs als spezifisch für Adrenalinerkrankung angesprochen wurde. Die zahlreichen experimentellen Untersuchungen, die durch die Adrenalinvergiftungen angeregt wurden, haben indessen ergeben, daß diese Erkrankungsformen der elastischen Fasern nicht für das Adrenalin pathognomonisch sind, sondern daß sie durch die verschiedensten Gifte und Agentien ausgelöst werden können. So kann auch ich Paradigmata der drei verschiedenen Stadien der Erkrankung aus verschiedenen Tierserien abbilden.

In Fig. 7 Taf. IX der Aorta eines Hydrastinintieres entstammend, sieht man zwischen D und D_1 eine eingesunkene Delle etwas stärkeren Grades als sie

Fig. 2 Taf. IX zeigt. Bei Färbung der elastischen Fasern mit Resorzinfuchsin (Weigert) finden sich dieselben im Bereiche des Herdes gerade gestreckt. Sie haben durch die Schädigung der einwirkenden Noxe ihre spezifische Kontraktilität verloren, die wir zu beiden Seiten in dem gesunden Gewebe erblicken, in dem die elastischen Lamellen fein wellige Linien zeigen. Im Zentrum des Erkrankungsherdes finden wir weiterhin, daß die elastischen Fasern näher aneinander gedrängt, unscharf begrenzt und weniger lichtbrechend sind, sowie daß sie dem Blutdrucke bereits nachgegeben und die dellenförmige Einsenkung mitgemacht haben, der die Media anheimgefallen ist. Am Rande des Herdes gehen sie entweder ohne scharfe Grenze (bei D_1) oder aber mit wallartig erhabenem Rande und mit scharfem Knick (bei D) in die gesunden Fasern über. In der Mitte des Herdes sind eine Reihe von Fasern derartig innig in Beziehung zueinander getreten, daß ihre Konturen auch mit stärkerer Vergrößerung nicht mehr scharf getrennt werden können. Sie zeigen eine dunklere, aber auch diffusere Färbung als die übrigen erkrankten Fasern des Herdes. Dies hängt einerseits wahrscheinlich ab von dem engeren Zusammengedrängtsein der Fasern gerade in der Mitte des Herdes, sowie von der hier vorhandenen größeren Anzahl der Fasern ab; andrerseits scheint mir aber noch ein weiterer Faktor zu dieser eigenartigen Färbung beizutragen. Ich bin geneigt, in diesem diffusen verwaschenen Farbenton das erste Anzeichen der beginnenden Verkalkung der elastischen Fasern zu erblicken, wenn ich auch zugeben muß, daß es mir nicht gelungen ist, in diesen Stadien Kalk in den elastischen Fasern nachzuweisen. Das Verhalten der Intima über diesem Herd ist hier derartig, daß sich mit Lithionkarmin keine Kerne oder Chromatinbestandteile der Endothelien nachweisen ließen, ebensowenig wie Zellgrenzen oder Protoplasma. Die Intima ist also über dem Herde der Nekrose anheimgefallen, und diese reicht zu beiden Seiten über die Grenze des Herdes eine Strecke weit hinaus, so daß sie hier auch über gesundem Gewebe der Aortenwand gefunden wird.

In Fig. 8 Taf. IX dokumentiert sich ein fortgeschritteneres Stadium der Erkrankung der elastischen Fasern. Das Präparat entstammt einem Ba Cl_2-Tier. Zwischen D und D_1 befindet sich wieder das hier stark vorgebuchtete Beet. In der Wand desselben ist die Media der erkrankten Stelle etwa auf die Hälfte der Dicke gegenüber den benachbarten gesunden Partieen reduziert. In diesem Erkrankungsbezirke lassen sich nun zwei Schichten deutlich unterscheiden. Die peripherische Schicht zeigt das Bild der Streckung, Aneinanderrückung, diffusen Färbung und geringeren Lichtbrechung der elastischen Fasern, wie wir es bereits in Fig. 7 Taf. IX antrafen. Die zentrale Schicht setzt sich von dieser scharfrandig ab. Sie gewährt gegenüber der peripherischen den Eindruck, als habe man es hier bereits mit einer starren Platte zu tun, wie wir sie später bei der Verkalkung der Muskelzellschichten finden werden. Daß wir hier in der Tat eine Platte vor uns haben, zeigt der scharfkantige Bruch derselben bei D. Nicht die einzelnen Fasern sind getrennt, sondern in ihrer Gesamtheit, die fest miteinander verbunden ist. Auch im Verlaufe der horizontal liegenden Platte finden wir mehrere derartige Bruchlücken, die die ganze Platte durchsetzen. Da wir außerdem wieder den in Fig. 7 Taf. IX gefundenen diffusen, verwaschenen

Grundton der Färbung antreffen, müssen wir diese Platte als in Verkalkung begriffen ansehen. Über diesem Herde zeigt die Intima ein anderes Bild als in Fig. 7 Taf. IX. Aus ihrem Dickendurchmesser muß ohne weiteres geschlossen werden, daß sie unter Vermehrung ihrer Elemente hyperplastische Wucherung erfahren hat. Da diese Schicht indessen weder Kern- noch Konturfärbung zeigt, sondern nur noch wenig oder gar keine Affinität zu Farbstoffen besitzt, so ergibt sich daraus, daß diese hyperplastische Intima sekundär nekrotisch geworden ist, und zwar wahrscheinlich durch Ernährungsstörungen.

Eine dritte Form der Mitbeteiligung der elastischen Fasern an dem Erkrankungsprozeß zeigt uns Fig. 9 Taf. X. Das Präparat entstammt der Aorta eines unbehandelten normalen Tieres. Die Färbung geschah mit Hämatoxylin-Eosin. Wir sehen hier wiederum den näpfchenförmigen Herd, in dem die Media etwa auf die Hälfte der normalen Wanddicke reduziert ist. In dieser befindet sich zwischen K und K_1 eine größere verkalkte Partie, die den rötlichblauen Hämatoxylinton angenommen hat. Das Präparat ist nicht entkalkt, und in dem dünnen 5 μ starken Schnitt sind infolgedessen größere Kalkpartien ausgefallen. In den restierenden Kalkmassen erkennt man indessen eine feine eigenartige Schichtung, die ich in Beziehung zu den elastischen Fasern setzen möchte. Die äußerst feine und zierliche Schichtung verläuft horizontal, ihre einzelnen Lamellen zeigen wie die elastischen Fasern in Fig. 7 und 8 Taf. IX eine geringere Lichtbrechung, diffuse Tinktion und unscharfe Begrenzung. Während nun Erb, der die gleiche Schichtung der Kalkmassen beschreibt, zu dem Schlusse kommt, daß eine in dieser Horizontalebene verlaufende zusammenhängende Gewebsschicht in der Gefäßwand nicht existiert, die er für diese Schichtung verantwortlich machen könnte, bin ich geneigt, die elastischen Fasern als diejenigen Gewebselemente anzusprechen, die den jungen verkalkten Partieen diese horizontale Schichtung verleihen. Aus der Entwicklung der Erkrankungsformen der elastischen Elemente, wie aus dem Vergleich der Figuren 7 und 8 Taf. IX und Fig. 9 Taf. X glaube ich für meine Anschauung nicht unwichtige Stützen ableiten zu dürfen.

Die Frage, wie sich der Kalk zu den elastischen Fasern bezüglich seiner Lokalisation verhält, ist schwer zu entscheiden. Aschoff läßt die Beantwortung derselben offen. Der Kalk kann entweder in Gestalt feinster Körnchen auf den elastischen Fasern abgelagert werden, während die Faser selbst nicht verkalkt. Diese Anschauung wird vertreten von Stade, Davidsohn, Mönckeberg. Die zweite Möglichkeit wäre die, daß der Kalk in der elastischen Faser selbst deponiert wird, sie also in toto verkalkt. Für diese Form des Kalzifikationsprozesses treten ein Jores, Matusiewicz und Kockel. Dieser letzteren Anschauung möchte auch ich mich anschließen, da ich besonders auch durch die feine lamelläre Schichtung der Kalkmassen diese Möglichkeit für die wahrscheinlichere halte.

In der nekrotischen Muskulatur der Media treten nun weiterhin regressive Prozesse auf, als deren bedeutendster und wichtigster die Verkalkung der Media von allen Untersuchern bei Gefäßerkrankungen des Kaninchens beschrieben worden ist. Sie wird hervorgerufen durch die differentesten Noxen

und dokumentiert sich in verschiedenen Formen. Die Häufigkeit der Kalzifikationsprozesse in der Kaninchenaorta ist nicht befremdlich, wenn man den hohen Ca.-Gehalt des Kaninchenblutes mit dem des Menschen wie auch der Haussäugetiere vergleicht. Das sich zuungunsten des Kaninchens hieraus ergebende Mißverhältnis macht die Häufigkeit der Kalkablagerung in geschädigten oder nekrotischen Geweben nicht nur der Aorta, sondern aller Organe durchaus verständlich.

Zahlreiche Verkalkungsherde, die teils lokalisiert sind, teils auf größere Strecken ineinander übergehen, finden wir in Fig. 10 Taf. X. Da der Schnitt nicht entkalkt ist, sind größere Kalkmassen ausgefallen. Dicht den verkalkten Herden angelagert finden sich an manchen Stellen Zellanhäufungen ohne spezifischen Charakter. Da nichts für eine entzündliche Reaktion spricht, andererseits noch in der Umgebung in nekrotischer Umwandlung begriffene Muskelzüge liegen, dürfen diese Zellanhäufungen wohl als degenerierte Muskelkerne angesprochen werden, vielleicht ist auch eine Reaktion der als Fremdkörper wirkenden Kalkherde mit in Betracht zu ziehen. Die Intima ist über diesem Herde durch eine besonders kräftige Lamina elastica interna abgegrenzt. Sie zeigt eine sehr starke produktive hyperplastische Wucherung, ohne daß sich in derselben regressive Veränderungen wahrnehmen lassen. Die Adventitia ist an dem Erkrankungsprozesse unbeteiligt.

In Fig. 11 Taf. X dokumentiert sich bei Hämatoxylin-Eoisinfärbung die eigenartige Tinktion des Kalkes mit Hämatoxylin. Die Kalkmassen sind meist am Rande intensiver gefärbt als in der Mitte, da der Kalk dem Eindringen des Farbstoffes einen mechanischen, vielleicht auch chemischen Widerstand entgegensetzt. Stellenweise finden wir den Kalk in krümeliger, bröckliger Form vor, an anderen Stellen in großen Klumpen und Platten, und rechts im Bilde erinnert die eigenartige feine Schichtung wieder an die Struktur der elastischen Fasern und Platten, wie wir sie in Fig. 7—9 Taf. IX und X angetroffen haben. Die Zellenanhäufung dicht um die verkalkten Partieen ist hier, besonders um die mittleren Herde, deutlicher ausgeprägt und erweckt auch hier den Eindruck, als sei sie aus degenerierten Muskelkernen entstanden; vielleicht sind sie bis zu einem gewissen Grade auch auf Granulationsgewebe zu beziehen. Die Intima über dem Herde zeigt stellenweise eine einschichtige Endothellage mit normalen Kernen, während sie an anderen Stellen die Tingierbarkeit mit Farbstoffen für Kerne und Zellleiber verloren hat, nekrotisch geworden ist. Die Adventitia endlich läßt hier einen verhältnismäßig starken Zellenreichtum erkennen. Der Grund hierfür ist nicht ohne weiteres festzustellen. Für entzündliche Zellinfiltrationen, wie wir sie bei der Periarteriitis finden, spricht nichts, auch fehlt hierfür die Vaskularisierung. Eine Fremdkörperreaktion dürfte bei der räumlichen Entfernung von den erkrankten Partieen in der zentralen Schicht der Media nicht anzunehmen sein. Es bliebe also übrig, die Zellanhäufung als die Bildung eines Granulationswalles aufzufassen, doch könnten wir dann als auslösende Ursache für dieselbe eines formativen Reizes nicht entraten, der schließlich, sei es nun auf physikalischem, sei es auf chemischem Wege in dem Erkrankungsherd der Media gesucht werden müßte.

Im Gegensatze zu den mehr lokalisiert auftretenden Verkalkungsherden in Fig. 10 und 11 Taf X finden wir ein Prototyp der diffusen Verkalkung in Fig. 12 Taf. X. Die Media ist in toto stark verschmälert, stellenweise bis auf wenige Muskelfaserzüge reduziert. In der Media läuft durch das ganze Gesichtsfeld eine große Kalkplatte, deren mehrfach durchgebrochene Stücke in verschiedenen Winkeln zueinander geneigt sind. Stellenweise liegen sie bajonettartig übereinander. Von einer Zellanhäufung ist hier nichts zu erblicken, nur an einer Stelle finden wir eine geringe Andeutung davon. Die Kalkplatten selbst haben wieder die typische diffuse Hämatoxylinfärbung, doch läßt sich an manchen Stellen mit stärkerer Vergrößerung die lamelläre Schichtung deutlich erkennen. Die Intima über der erkrankten Partie zeigt in ganzer Ausdehnung eine starke Hyperplasie ihrer Elemente. Während nun dieselben im wesentlichen noch eine gute Kernfärbung angenommen haben, ist die hyperplastische Intima doch an manchen, besonders an den exzessiv gewucherten Stellen teilweise bis völlig der Nekrose anheimgefallen. Die Adventitia zeigt auch hier eine deutliche, wenn auch wesentlich geringere Zellanhäufung als in Fig. 11 Taf. X. Die Tatsache, daß uns zurzeit noch eine sichere elektive Kalkfärbung mangelt, wird von allen Autoren beklagt. Sie wird auch in der letzten größeren zusammenfassenden Arbeit von Aschoff über Verkalkung hervorgehoben. Nach ihm beruhen diejenigen Merkmale, die mit großer Wahrscheinlichkeit die Anwesenheit von Kalk kund tun, in dem eigenartigen rotbläulichen Hämatoxylinton, den die Massen annehmen, in ihrer bröckelnden, spröden Konsistenz, ihrer herabgesetzten Lichtbrechung, sowie der reduzierten Tingierbarkeit mit Anilinfarbstoffen. Um so erfreulicher war für mich die Auffindung einer Färbemethode, der eine sichere elektive Kalkfärbung nachgerühmt wird. Ich fand sie angegeben bei Lee-Meyer, (Grundzüge der mikroskopischen Technik II. Aufl. Berlin 1901 S. 331). Da dieselbe bisher wenig Beachtung gefunden hat, will ich sie hier wörtlich anführen:

„Grandis und Mainini (Arch. ital. Biol. Tome 34 1900, S. 75) weisen unlösliche Kalksalze in den Geweben durch Färben der Schnitte mit einer konzentrierten alkoholischen Lösung von Purpurin, übertragen (5 bis 10 Minuten später) in Normalsalzwasser auf einige Minuten, gründliches Auswaschen mit Alkohol und Einlegen in Balsam nach. Auch Pyrogallussäure kann verwandt werden, gibt aber keine so scharfen Kontraste."

Um mir ein eignes Urteil über den Wert dieser Methode zu verschaffen, benutzte ich zur Färbung mit Purpurin als Testobjekt eine intensiv verkalkte Kaninchenniere, die schnell gehärtet und geschnitten wurde. Die Färbemethode gab in der Tat eine sehr schöne elektive Färbung des Kalkes. Die Kalkmassen nahmen einen hellen leuchtend ziegelroten farbigen Ton an, während das nicht verkalkte Gewebe keine Färbung oder nur einen ganz schwachen Hauch einer leichten Rosafärbung zeigt, wie wir sie etwa bei kurzer Behandlung mit ganz schwachen Eosinlösungen erhalten. Dieser Färbemethode wurden nun alle diejenigen Präparate unterworfen, in denen wir nach Maßgabe der uns zurzeit zur Verfügung stehenden Kriterien Kalk annehmen durften. Das Resultat dieser Untersuchungsreihe war ein höchst überraschendes. Die Färbemethode

versagte vollständig; in keinem der Präparate konnte auch nur eine Spur elektiver Färbung der für Kalk angesprochenen Massen gefunden werden. Wie diese auffallende Erscheinung zu erklären sein dürfte, werden wir bei der Abhandlung der mikro-chemischen Untersuchungsmethoden sehen.

Einen weiteren regressiven Prozeß, den wir, wenn auch seltener als die Kalzifizierung in der nekrotischen Muskulatur der Media antreffen, zeigt uns Fig. 13 Taf. X. Es ist dies die Hyalinbildung. Zwischen H und H_1 sehen wir, daß die Muskulatur ihre normale Struktur völlig verloren hat. Die zierlichen längsgestreckten Muskelzüge fehlen, und an ihrer Stelle erblicken wir eine große in Degeneration begriffene Platte, die etwa die innere Hälfte der Media ausmacht. In dieser Platte haben wir mehrerlei verschiedene Prozesse zu berücksichtigen. Die Hauptmasse und Grundsubstanz dieser Platte nimmt mit Eosin einen roten, mit Resorzinfuchsin (van Gieson) einen gelben Farbenton an. Sie färbt sich an verschiedenen Stellen verschieden intensiv, bald mehr heller, blasser, bald mehr kräftiger dunkler. Die Substanz dieser Platte scheint gequollen, sie nimmt den Farbstoff nur in diffuser, verwaschner Form auf. Wir müssen so die Grundsubstanz dieser Platte wohl auffassen als aus Hyalin bestehend, das durch Quellung und Degeneration der Muskelzellen, eventuell auch unter Beteiligung von etwas Bindegewebe entstanden ist. Wie schon erwähnt, zeigt diese hyaline Platte verschiedene Farbentöne, und ich bin geneigt, anzunehmen, daß man aus diesen Farbendifferenzen auf das Alter, bezüglich auf ein Weiterschreiten des Degenerationsprozesses Schlüsse machen darf. Bei H_1 sehen wir eine zarte, blasse Rosafärbung der Platte, die hier fast an das Aussehen einer jungen Chorionzotte erinnert. In dieser Platte finden sich noch einige Zellen, die, scharf dunkel tingiert, ihrer Form nach wohl als restierende Muskelzellen angesprochen werden dürfen. Ich möchte daher solche Stellen als die frühesten Stadien der Hyalinbildung ansehen. An anderen Stellen bietet die Platte eine etwas dunklere Färbung dar, der Farbenton wird unrein, schmutzig rot, auch mischt sich wohl schon etwas Blau in die Rotfärbung hinein. In solchen Partieen finden wir (bei Z.) eigenartige große Zellen mit einem großen Protoplasmasaum und bläschenförmigem Kern. Zellen und Kern sind bald schärfer, bald verwaschener bläulich tingiert. Ihrer Form, Größe und Färbung nach haben sie auffallende Ähnlichkeit mit den Zellen jungen hyalinen Knorpels. Neben solchen knorpelähnlichen Zellen finden sich auch diesen in Form, Größe und Färbbarkeit ähnliche zellartige Gebilde, die keinen Kern besitzen. Derartige „knorpelartige Umwandlung" des Mediagewebes finde ich auch bei Erb beschrieben und abgebildet. Erb gibt indessen keine Erklärung für diese eigenartigen Zellformationen an. Meiner Anschauung nach kämen nur zwei Möglichkeiten in Betracht. Entweder muß man eine echte metaplastische Knorpelbildung annehmen, oder in den Zellen den Ausdruck der Quellung der Gewebszellen erblicken. Für die Annahme echter metaplastischer Knorpelbildung kann ich keine Gründe anführen. Dagegen sprechen dürfte einmal das isolierte Auftreten der einzelnen Zellen, zweitens das Vorhandensein von zellartigen Gebilden, die ihnen nach Form, Größe und Färbung durchaus ähnlich sind, ohne aber einen Kern zu besitzen, und drittens das im

Bilde erkennbare Übergehen mehr oder weniger normaler Muskelzellen zu diesen knorpelähnlichen Zellen. Aus diesem Grunde möchte ich mich dafür entscheiden, in diesen Zellen durch Flüssigkeitsaufnahme gequollene Muskelzellen zu erblicken. Gegen diese Annahme spricht nichts. Für diese Annahme kann man ins Feld führen die Tatsache, daß man im Präparate die Entwicklung dieser Zellen gewissermaßen verfolgen kann. Außerhalb der hyalinen Platte rechts erblickt man noch ganz gesunde Muskelzellen, links von der Platte, die dort diffus, ohne scharfe Grenze in die gesunde Muskulatur übergeht, sind die feinen spindelförmigen Zellen bereits etwas plumper, sie erscheinen leicht gequollen. In der hyalinen Platte (bei Z.) finden wir neben kleineren geringer gequollenen Zellen jene großen Formen, die unzweifelhaft ihrem Aussehen nach an Zellen des hyalinen Knorpels erinnern. Ich möchte sie also für gequollene Muskelzellen halten, doch will ich damit nicht in Abrede stellen, daß gelegentlich auch eine Bindegewebszelle durch Quellung ein ähnliches Aussehen erhalten kann. In diese große hyaline Platte hinein schieben sich nun schollige Massen mit ganz unregelmäßigen zackigen Konturen (bei K und K_1), die nur an wenigen Stellen noch rötliche Färbung besitzen und allmählich mehr und mehr den ausgesprochen bläulichen Farbenton des Hämatoxylins zeigen. Sie sind am Rande oft dunkler tingiert als in der Mitte, sind kernlos, schollig und nach Maßgabe der uns zur Verfügung stehenden Kriterien wohl als in Verkalkung begriffenes Gewebe anzusprechen. Nach der Peripherie zu ist die hyaline Platte begrenzt von in Nekrose begriffener Media, in der noch Reste kontraktiler Elemente liegen, und deren Muskelkerne die Platte mit einer gewissen Zellanhäufung umsäumen. Der übrige Teil der Media zeigt darunter eine flache Streckung der hier rot gefärbten elastischen Lamellen. Nach dem Gefäßlumen zu wird die hyaline Platte von einer stark ausgeprägten Lamina elastica interna begrenzt. Die darüber befindliche Intima zeigt hyperplastische Zellvermehrung mit gut tingierten, gesunden Gewebselementen. Die Adventitia, von der im Bilde nur wenig zu sehen ist, zeichnet sich durch normales Verhalten aus.

Es wurden nun weiterhin noch Schnitte von den Aorten untersucht, nachdem diese der Silberreaktion unterworfen waren, zum Zwecke der Entscheidung, ob die Argentum-nitricum-Lösung auch tief genug in die Gefäßwand eingedrungen sei, oder ob die Intima und die Lamina elastica interna ihrem Eindringen einen Widerstand entgegengesetzt habe. Die Untersuchung ergab, daß Intima, Lamina elastica interna und Media bis tief hinein geschwärzt waren, sodaß die Gewebsstruktur nicht mehr erkannt werden konnte. Es konnte somit durch Vergleich mit Parallelschnitten von derselben Stelle, die vor der Ausführung der Silberreaktion angefertigt waren, direkt durch Messung festgestellt werden, daß die Tiefenwirkung der Argentumlösung eine genügende gewesen war, um den Kalk in der Media zu erreichen. Und trotzdem war der Ausfall der makrochemischen Reaktion ein negativer gewesen!

Wenn wir nun nach dem Ergebnis der mikroskopischen Untersuchungen die Ziffern feststellen, in denen Erkrankungen der Aorta gefunden wurden, so finden wir dieselben im Vergleich mit den makroskopisch und makrochemisch aufgefundenen um ein Erhebliches erhöht, wie die umstehende Tabelle zeigt.

Appliziertes Gift	Reduzierte Zahl der Tiere	Aortenerkrankungen	
		absolute Zahl	Prozentzahl
Chlorbaryum	5	5	100.00 %
Hydrastin	13	8	61.54 %
Hydrastinin	11	8	72.43 %
Chlorbaryum + Spermin	4	2	50,00 %
Hydrastinin + Spermin	6	3	50.00 %

In einer Reihe von Fällen, in denen es mir auf dem bisher geschilderten Wege weder makroskopisch, noch makrochemisch, noch mikroskopisch gelang, Veränderungen der Gefäßwand aufzufinden, obwohl ich nach der entsprechenden Vergiftung solche Veränderungen eigentlich erwartet hatte, wandte ich noch eine andere Methode an, um eventuell noch frühere Stadien solcher Veränderungen aufzufinden. Die Erfahrung hat uns gelehrt, daß eine große Reihe regressiver, degenerativer Prozesse beginnen mit der fettigen Degeneration der Zellen des erkrankten Gewebes. Es lag also nahe, zu untersuchen, ob etwa in solchen Fällen, in denen gröbere Veränderungen der bisher geschilderten Art nicht gefunden wurden, etwa als Einleitung solcher Prozesse fettige Degeneration der Aortenwand nachweisbar sei. Die mit dem Gefriermikrotom angefertigten Schnitte wurden mit Hämatoxylin und Sudan III gefärbt. Bei schwacher, und oft auch bei starker Vergrößerung konnten häufig Veränderungen nicht gefunden werden, die sich vielmehr erst bei der Betrachtung mit der Immersion und Kompensationsokularen feststellen ließen. Es gelangte nun zur Wahrnehmung, daß sich in der Aortenwand mit Sudan III rotgefärbtes Fett in Gestalt staubförmig feinster Körnchen deponiert vorfand. Der Ort seines Sitzes war verschieden. Bald war es die Media allein, und zwar in dieser bald die äußere, bald die mittlere, bald die innere Schicht oder Kombinationen derselben. Häufig wurde außer in der Media auch in der Intima Fett angetroffen (Fig. 14 Taf. X). In vereinzelten Fällen fand sich Fett auch in der Intima allein. Diese staubförmig feine Anordnung der Fetttröpfchen setzt der Beurteilung nicht unerhebliche Schwierigkeiten entgegen. Da feine Farbstoffniederschläge bei der Sudanfärbung kaum zu vermeiden sind, ist es oft schwer zu entscheiden, ob diese staubförmig feinen roten Pünktchen in, über oder unter der Schnittebene liegen. Zur Feststellung dieser Lagerung bedarf es äußerst feiner Schnitte, deren technische Darstellung begrenzt ist. Auch bei Beobachtung dieser Vorsichtsmaßregeln bin ich in vielen Fällen, in denen die Fettkörnchen vielleicht oder wahrscheinlich in der Schnittebene liegen, zu einem non liquet gekommen und habe lieber angenommen, daß in solchen Fällen der Beweis für die Anwesenheit fettiger Degeneration nicht erbracht sei, um mich keiner Selbsttäuschung auszusetzen. Diesen physikalischen Schwierigkeiten gesellen sich noch solche chemischer Art hinzu. Durch die Untersuchungen Handwercks wissen wir, daß Sudan nur auf Ölsäure und Olëin, nicht aber auf die festen

Fettsäuren und ihre Glyzeride als Reagens dienen kann. Wir müssen uns also darüber klar sein, daß die Prozentziffer für das Vorkommen der fettigen Degeneration in der Aorta, die wir durch die Sudanfärbung zu ermitteln suchen, erheblich zu klein ausfallen muß, da wir nur einen Teil der Fettkomponenten nachweisen können. Inwieweit die Bendasche Methode, die durch die Behandlung mit Weigerts Neurogliabeize die Entdeckung freier Fettsäuren gestattet, diese Differenz zu ergänzen vermag, habe ich bisher nicht geprüft. Nachdem dieser Befund der fettigen Degeneration nun einmal erhoben war, wurden sämtliche Aorten — soweit sie nicht durch Alkoholaufbewahrung zur Fettfärbung ungeeignet geworden waren — auf die Anwesenheit von Fett geprüft. Es ergab sich dabei, daß — unter Ausscheidung der Fälle von nicht sicher erbrachtem Nachweis der fettigen Degeneration — solche gefunden wurden:

1. in einer Reihe von Aorten, in denen bereits durch eine der früheren Methoden Erkrankungsformen festgestellt waren;
2. es fanden sich indessen auch schwerer erkrankte Aorten, in denen fettige Degeneration nicht gefunden wurde;
3. in einer Reihe von Fällen wurde in solchen Aorten, in denen durch die früher besprochenen Methoden keine Veränderungen gefunden waren, fettige Degeneration in der Media oder der Intima oder in beiden nachgewiesen;
4. indessen auch in dieser Gruppe nicht in allen Fällen.

Was die Beziehung der Stellen mit fettiger Degeneration zu den histologischen Erkrankungsherden anlangt, so wurden ebenfalls Varianten angetroffen. In manchen Stellen entsprach den schwersten Veränderungen der Aortenwand auch der zugehörige Befund von fettiger Degeneration, während an anderen Stellen diese Korrelation nicht nachweisbar war, sondern sich bald schwerere Veränderungen ohne fettige Degeneration, bald fettige Degeneration ohne weitere Veränderungen fanden.

Wenn auch nicht direkt hierher gehörig, mag an dieser Stelle erwähnt werden, daß ich auch alle Herzen der Tiere auf fettige Degeneration untersucht habe. Bei Erkrankung der Aorta wurde in zahlreichen Fällen fettige Degeneration des Epikards wie des Myokards gefunden (Fig. 15 Taf. X). Weiter wurde sie gefunden in solchen Fällen, in denen sich in der Aorta auch nur fettige Degeneration nachweisen ließ, und schließlich drittens in solchen Fällen, in denen selbst diese in der Aorta vermißt wurde.

Wenn ich demnach das Facit ziehe aus meinen Untersuchungen über die fettige Degeneration, so möchte ich, wenn auch mit gewisser Reserve, meine Ansicht dahin zusammenfassen:

1. Die fettige Degeneration ist häufig das Vorstadium der Erkrankung des Zirkulationsystems.
2. Oft befällt sie Epikard und Myokard früher als die Aorta.
3. Die fettige Degeneration der Aorta ist vielfach die Vorstufe schwerer anatomischer Schädigung dieses Gefäßes.

Unterstelle ich obige Schlüsse, die an einem größeren Materiale nachgeprüft werden müßten, als richtig und vergleiche die Zahl der makroskopisch, chemisch und mikroskopisch gefundenen Erkrankungen nun noch mit den Ergebnissen der Untersuchung auf fettige Degeneration, so werden die Ziffern noch etwas erhöht, wie die folgende Tabelle zeigt.

Appliziertes Gift	Reduzierte Zahl der Tiere	Aortenerkrankungen	
		absolute Zahl	Prozentzahl
Chlorbaryum	5	5	100,00%
Hydrastin	13	9	69,23%
Hydrastinin	11	10	90,9%
Chlorbaryum + Spermin	4	2	50%
Hydrastinin + Spermin	6	3	50%

d) Mikrochemische Untersuchung.

Von allen Autoren, die sich mit gefäßexperimentellen Untersuchungen beschäftigt haben, ist mit gleichmäßiger Übereinstimmung der Prozeß der Verkalkung als das hervorstechendste Merkmal der Gefäßerkrankung beschrieben worden, und meine Untersuchungen haben das gleiche bestätigt. Mit dem genaueren Nachweise des Kalkes und seiner Arten haben sich nur wenige Untersucher beschäftigt. Da diese Frage nach vielen Richtungen hin noch nicht genügend geklärt ist, sei es mir gestattet, hier etwas ausführlicher auf dieselbe einzugehen.

Ich hatte bisher stillschweigend vorausgesetzt, daß das, was ich bereits makroskopisch als Kalk angesprochen hatte, chemisch auch wirklich Kalk war. Diese Annahme hatte ihren ersten Stoß erhalten durch den negativen Ausfall der makrochemischen Silberreaktion. Dies hatte in mir die Frage erweckt, ob die Argentum-nitricum-Lösung wohl auch bis in die Tiefe des Kalkes vorgedrungen sei. Die mikroskopische Untersuchung hatte nun ergeben, daß diese Annahme unberechtigt war. Die Intima und die Media zeigten in feinster Form geschwärztes Silber, und doch war die makrochemische Reaktion ausgeblieben.

Ich wende mich nun zum mikrochemischen Nachweise des Kalkes.

Zu den entkalkenden Flüssigkeiten gehört nach Aschoff auch das Formalin, „welches bekanntlich auch die harnsauren Salze sehr schnell löst (Orth, Nicolaier, Schmorl)". Dieser Satz bedarf wohl zum allgemeinen Verständnis insofern einer Ergänzung, als es sich beim Verhalten des Formalin zum Kalk nicht um das unveränderte Formalin handelt, sondern nur um die sich am Lichte daraus bildende Ameisensäure. Diese löst nun den kohlensauren, und langsam auch den phosphorsauren Kalk einfach auf, wie Aschoff an späterer Stelle selbst anführt. Beim Verhalten des Formalin zur Harnsäure handelt es sich dagegen nicht um in Ameisensäure umgewandeltes Formalin, sondern um den nicht umgewandelten Teil des Formalin. Dieser wirkt nun auf die Harnsäure nicht einfach lösend, sondern er bildet mit ihr Formaldehydharnsäure, die in Wasser leicht löslich ist.

Nach diesen Erwägungen mußte also zunächst die Erklärung für den negativen Ausfall der Silberreaktion darin gesucht werden, daß die sich im Formalin bildende Ameisensäure den in der Wand der Aorten vorhanden gewesenen kohlen- und phosphorsauren, ja selbst den fettsauren Kalk gelöst hatte.

Hiermit standen zwei Dinge in einem gewissen Widerspruch. Erstens die mikroskopisch in der Intima und Media nachgewiesene Schwärzung durch die Argentum-nitricum-Lösung, sowie zweitens die durch Hämatoxylin erfolgte Blauviolettfärbung der für Kalk angesprochenen Massen. War der Kalk wirklich in Lösung gegangen, was war dann gefärbt worden?

Es wurden daher an den Schnitten folgende mikrochemischen Reaktionen. ausgeführt.

1. Dem Schnitte wird H Cl zugesetzt. Es tritt keine oder nur ganz minimale Aufhellung des Objektes ein, Gasblasen treten nicht auf. Es ist demnach kohlensaurer Kalk nicht vorhanden.

2. Auf Zusatz von Oxalsäure treten keine Quadratoktaeder auf.

3. Auf Zusatz von $H_2 SO_4$ treten weder Gipskristalle noch Fettsäurenadeln auf. Es ist also auch kein phosphorsaurer und fettsaurer Kalk vorhanden.

Da demnach Kalksalze sicherlich nicht vorhanden waren, mußte an andere chemische Verbindungen gedacht werden, die in den Geweben vorkommen. Unter diesen sind zunächst die Magnesiasalze zu erwähnen, die sich wie hier im degenerierten Muskelgewebe an dem Einlagerungsprozesse beteiligen können. Bezüglich der Affinität der Magnesiasalze zu den Farbstoffen ist zu bemerken, daß sich ihre amorphen und fein kristallinischen Massen mit Hämalaun, Alaunkarmin und Ehrlichschem Hämatoxylin gerade so färben wie die Kalksalze, daß sie also durch färberische Maßnahmen von jenen nicht unterschieden werden können. Der chemische Nachweis der Magnesiasalze unterliegt in lange in Formalin aufbewahrten Präparaten weiter der gleichen Schwierigkeit wie der der Kalksalze. Denn in Ameisensäure sind Magnesiasalze ebenso leicht löslich wie Kalksalze.

Allerdings muß einschränkend hinzugesetzt werden, daß nach neuen Versuchen von Urano das Magnesium in der Muskelfaser fester gebunden ist als das Kalcium. Demgemäß wird auch die Löslichkeit in Formalin bei

Magnesiumverbindungen des Muskels geringer sein als bei denen des Kalciums. Die differenzielle Diagnose würde sich für den Nachweis der Magnesiasalze darauf zu stützten haben, daß

1. bei Zusatz von H_2SO_4 keine Gips- oder Fettsäurekristalle,
2. bei Zusatz von Oxalsäure keine Quadratoktaeder auftreten,
3. bei Zusatz von phosphorsaurem Ammonium in geeigneter Weise sich Tripelphosphatkristalle von Ammoniummagnesiumphosphat bilden müßten.

Der positive Nachweis der Magnesiasalze ist mir also nicht gelungen, während der negative Ausfall der Kalkreaktion an sich nicht gegen Magnesiumverbindungen zu sprechen braucht. Denn diese reagieren eben nicht mit H_2SO_4 und Oxalsäure. Mit HCl würde ein Aufsteigen von Gasblasen nur erfolgen, wenn Magnesiumkarbonat oder Bikarbonat vorhanden wäre, und dies ist nach unseren jetzigen biochemischen Vorstellungen über die Rolle des Magnesiums im Muskel äußerst unwahrscheinlich. Es ist anzunehmen, daß im Muskel eine feste Eiweis-Magnesiumverbindung vorliegt. Ob diese Verbindung durch Tinktionsmethoden im normalen bzw. pathologisch veränderten Muskel nachweisbar ist, ist gänzlich unbekannt.

Neben Kalk und Magnesia muß bezüglich gewisser verkalkter Gewebe noch an eine andere anorganische Substanz gedacht werden, deren Wichtigkeit durch Analysen von Hugo Schulz über allen Zweifel erhoben worden ist. Ich meine die Kieselsäure. Gosswin Zickgraf, der einige Lungensteine auf Kieselsäure analysiert hat, konnte in der Tat beträchtliche Mengen derselben darin nachweisen. Für die einzelnen Organe fehlen leider entsprechende Analysen. Leider ist diese Substanz mikrochemisch und färberisch nicht nachweisbar, es sei denn, daß sie in Kieselsäurenadeln vorhanden ist. Solche wurden hier nicht gefunden. Rein chemisch sie nachzuweisen, hätte der Veraschung größerer Gefäßstücke bedurft. Eine Aufgabe, die sich von meinem Thema allzuweit entfernt hätte.

Wenn mich nun bei meinen Untersuchungen auf Kalksalze der chemische Nachweis derselben im Stiche gelassen hat, so bleibt noch zu erklären, wie die Färbungen zustande kommen, die wir für Kalk ansprechen, und was für Massen es sind, die diese sonst für Kalksalze spezifische Färbung annehmen.

v. Kóssa hat auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen über toxische Verkalkung der Nieren darauf hingewiesen, daß ein Teil des Kalciums als Albuminat gebunden ist. Diese Annahme ist uns insofern verständlich, als wir aus der Chemie des Blutes und der Milch Eiweiskörper kennen, denen eine erhöhte Affinität zum Kalcium eigen ist. Es ist dies z. B. das Fibrin und das Kasein.

Auch für gewisse Gewebselemente ist uns die Tatsache bekannt, daß sie Kalksalze enthalten, deren direkter chemischer Nachweis

uns nicht gelingt; so für das Knorpelgewebe. Kossel wies im Knorpelgewebe beträchtliche Mengen Kalk nach. Nach Analysen von Hoppe-Seyler sind in 1000 Teilen frischen Gelenkknorpels 7,88 Teile Ca_2 $(PO_4)_2 = 33\ \%$ Ca O der Gesamtasche.

Aber auch diese Kalkalbuminate zeigen nun noch ein verschiedenes Verhalten, so z. B. bezüglich der Affinität zu Farbstoffen. Fällt man das Kasein der Milch und behandelt es mit Hämatoxylin, so nimmt es den Farbstoff begierig auf. Während der im Fibrin und im Knorpelgewebe enthaltene Kalk tinktorisch nicht nachweisbar ist. Wir müssen also annehmen, daß auch diese Kalk-Eiweisverbindungen sich bezüglich ihrer chemischen Konstitution noch verschieden verhalten, und zwar vielleicht in dem Sinne, daß wir es beim Kasein mit freien, ionisierten Kalkatomen zu tun haben, während die Kalkverbindungen des Fibrins und Knorpelgewebes wesentlich kompliziertere Verbindungen darstellen, in denen die Kalkatome mit dem Eiweis zu einem Moleküle fest vereinigt und daher der Färbung nicht zugänglich sind. Eine ähnliche Beziehung, wie wir sie z. B. zwischen dem Hämoglobin und Eisen finden, das sich auch so lange dem Nachweis entzieht, bis es durch Zerstörung des Hämoglobins frei geworden ist.

Wir müssen uns also in unserem Falle damit begnügen, daß wir bei der Verkalkung der Muskelzellen Kalkalbuminate antreffen, die tinktorisch die gleiche Reaktion geben wie mikrochemisch nachweisbare Kalksalze.

e) Pathogenese.

Bezüglich der Pathogenese der geschilderten Gefäßerkrankung kann ich mich kurz fassen, da ich das Wesentlichste derselben bereits im vorigen Abschnitte abgehandelt habe.

Fasse ich zunächst die Ergebnisse meiner Untersuchungen zusammen, so kann ich das Wichtigste in folgenden Schlußsätzen niederlegen:

1. Eine nicht seltene Vorstufe der Erkrankung der Aorta ist die fettige Degeneration des Epikards und Myokards.

2. Dieser folgt vielfach als erstes Stadium der Erkankung der Aorta die fettige Degeneration der Intima und Media.

3. An diese schließt sich an die Degeneration der Muskelkerne der Media, der
4. die Nekrose der Media in verschiedenen Formen folgt.
5. Parallel mit der Nekrose der Muskelzellen der Media gehen einher:
   a) regressive Veränderungen der elastischen Fasern,
   b) regressive Veränderungen der Intima.
   c) produktive Veränderungen der Intima
6. Die regressiven Veränderungen der elastischen Fasern bestehen im Verlust ihrer Kontraktilität, Streckung, geringerer Lichtbrechung, Fragmentation und Verkalkung;
7. die regressiven Veränderungen der Intima beruhen in Nekrose,
8. die produktiven Veränderungen der Intima in Hyperplasie derselben.
9. Die nekrotische Media zeigt noch weitere regressive Veränderungen, nämlich:
   a) Verkalkung,
   b) Hyalinbildung,
   c) atypische knorpelähnliche Zellquellung.
10. Mit diesen regressiven Veränderungen der nekrotischen Media geht parallel einher Nekrose der hyperplastischen Intima.
11. Adventitia und Bindegewebe sind an dem Prozesse unbeteiligt.
12. Geschwürsbildung fehlt.
13. Dieser Erkrankungsprozeß ruft in dem Gefäßrohr hervor: Verschmälerung und Elastizitätsabnahme der Wand, Ausbuchtung derselben, partielle Aneurysmabildung, Aneurysma dissecans.
14. Solche Veränderungen wurden hervorgerufen durch intravenöse Darreichung von Chlorbaryum, Hydrastin und Hydrastinin.

15. S i e k o n n t e n d u r c h g l e i c h z e i t i g e D a r - r e i c h u n g v o n S p e r m i n n i c h t a u f g e h o b e n , v i e l - l e i c h t e r s c h w e r t u n d v e r r i n g e r t w e r d e n.

16. D u r c h d i e s e G i f t e w u r d e n G e f ä ß v e r ä n d e - r u n g e n h e r v o r g e r u f e n b i s z u e i n e r M a x i m a l z a h l v o n 100,00 % d e r F ä l l e.

17. Q u a l i t a t i v g l e i c h e V e r ä n d e r u n g e n w u r - d e n a u c h b e i g e s u n d e n T i e r e n i n 3 % d e r F ä l l e g e f u n d e n.

Es muß hier noch einmal hervorgehoben werden, daß die von mir für die Häufigkeit des Auftretens dieser Gefäßerkrankung gefundenen Zahlen sicherlich noch nicht deren absolute Höhe darstellen. Da die ersten Anfänge des Prozesses häufig nur auf kleine zirkumskripte Stellen beschränkt sind, diese aber nur auf mikroskopischem Wege aufgefunden werden können, so ließe sich ein Übersehen derselben nur vermeiden, wenn man die ganze Aorta in lückenlose Serien zerlegen würde. Bei einer großen Zahl von Versuchstieren sind indessen diesem Verfahren natürliche Schranken gesetzt. Wir dürfen darum annehmen, daß sich bei noch exakterer Untersuchungsmethodik als der von mir ausgeführten die Zahl der Fälle von Erkrankungen der Aorta sich noch weiter vergrößern würde; und da wir beim Hydrastinin bereits auf 90,9 % von Aortenerkrankungen gekommen sind, so dürften dieselben in Wirklichkeit wohl nahe an 100 % herankommen können wie bei dem $Ba\,Cl_2$. Auch für gesunde Tiere würde sich auf diesem Wege wohl eine erheblich höhere Ziffer eruieren lassen.

Die Frage, inwieweit die Ausdehnung und Schwere der Aortenerkrankung in einem Abhängigkeitsverhältnis steht von der Zahl der Giftinjektionen, der Versuchsdauer, der Höhe der Einzeldosen und der Gesamtmenge des applizierten Giftes, ist von den Untersuchern, soweit sie dieser Frage näher getreten sind, besonders für das Adrenalin fast übereinstimmend dahin beantwortet worden, daß eine solche Abhängigkeit sicher bestehe.

Ich kann mich auf Grund meiner Untersuchungen dieser Ansicht im wesentlichen anschließen, wenngleich doch, wie meine Tabellen zeigen, fast bei jeder Tierserie nach der einen oder andern Seite hin Ausnahmen von diesem Abhängigkeitsverhältnis beobachtet wurden. Zur Erklärung solcher Ausnahmen müssen wir

dann unsere Zuflucht nehmen zu einer individuell verschiedenen Disposition der einzelnen Tiere, über die wir Genaueres noch nicht wissen.

Es ist schon mehrfach kurz erwähnt worden, daß bei diesem ganzen Erkrankungsprozeß der Aorta eine beim Menschen sehr häufige Erkrankungsform fehlt, nämlich die Geschwürsbildung. Dies muß auffallen, wenn man die Ausdehnung und Schwere der Veränderungen berücksichtigt, die wir in der Kaninchenaorta antreffen. Es wurden deshalb alle Präparate sowohl makroskopisch und mit der Lupe, als mikroskopisch auf Ulzerationsbildung untersucht. Hierbei wurden in mehreren Fällen Stellen gefunden, von denen man zu der Anschauung kam, daß man hier direkt vor dem Beginne einer Ulzeration stehe. Die Media zeigt sich stark verschmälert, in derselben liegen mehr oder weniger große Kalkplatten, die an einzelnen Stellen scharfrandig durchgebrochen sind. An solchen Punkten hat also die Gefäßwand ihren ganzen Halt dann nur noch in der schmächtig ausgebildeten Adventitia und der Intima. Die Intima ist hier aber auch schwer verändert. Sie zeigt hyperplastische Wucherung ihrer Elemente, und dieses hyperplastische Gewebe ist sekundär nekrotisch geworden. Dazu ist die so beschaffene Intima auf eine größere Strecke von der Media abgehoben, und zwischen beiden liegen die Reste eines Blutextravasats. Betrachtet man solche Stellen, so kann man sich kaum vorstellen, daß eine derart veränderte Intima noch der Restitution fähig ist. Man müßte vielmehr annehmen, daß sie vom Blutstrome fortgeschwemmt wird, und daß sich hier ein Ulkus ausbildet, wenn dieser Zustand noch etwas länger anhält. Und doch konnte zwar mehrfach ein ähnlicher Befund erhoben, aber niemals ein richtiges Ulkus gefunden werden.

Nun betont Lyding bezüglich der Arteriosklerose des Rindes ausdrücklich, daß auch bei diesem Tiere eine Geschwürsbildung in der Aorta fehle. Auch beim Pferde scheint die Geschwürsbildung in der Aorta nicht sichergestellt. Kitt sagt darüber, daß die Intima bei der häufigsten Erkrankung der Aorta des Pferdes, dem Aneurysma verminosum, häufig ein Aussehen habe, „das einem Geschwürszustande gleicht". Er muß es also für nicht identisch damit ansehen.

Wenn wir nun bei verschiedenen Tieren die gleiche Beobachtung machen, daß trotz hochgradiger Erkrankung der Aorta die

Bildung von Ulzerationen nicht eintritt, so legt dies den Gedanken nahe, daß bei ihnen Bedingungen vorliegen, die der Geschwürbildung entgegenwirken. Es dürfte von Interesse sein, wenn diese Frage einer Beantwortung zugeführt würde.

Berücksichtigen wir nun den Gesamtverlauf der beschriebenen Aortenerkrankung, so müssen wir zunächst sagen, daß sich das Bild dieser Krankheit mit demjenigen, wie sie durch Adrenalin und andere Gifte experimentell hervorgerufen worden sind, vollkommen deckt.

Setzen wir den in Rede stehenden Prozeß in Beziehung zur menschlichen Arteriosklerose, so müssen wir zu dem Endergebnis kommen, daß er rein histologisch betrachtet von dieser prinzipiell und scharf zu trennen ist. Bei der Arteriosklerose des Menschen wird das Bild beherrscht von produktiven Prozessen, und seine wichtigste Lokalisation ist die Intima, die Beteiligung der andern Gefäßhäute sekundär. Bei der von uns beschriebenen, experimentell erzeugten Gefäßerkrankung stehen im Vordergrund regressive Prozesse, deren Hauptsitz die Media ist; die Beteiligung der andern Gefäßhäute ist sekundär und verhältnismäßig selten. Wir könnten diesen Erkrankungsprozeß eher in Parallele setzen zu der von Mönckeberg beschriebenen Mediaverkalkung der großen Extremitätenarterien, deren Bilder sich mit den von uns gefundenen völlig decken, bis auf den hier beobachteten, im wesentlichen herdförmigen Charakter des Prozesses.

Wenn nun schon von Marchand in vermittelnder Weise die Mönckebergsche Mediaverkalkung der großen Extremitätengefäße der Arteriosklerose im weitern Sinne zugerechnet wird, so halte ich es nicht für ausgeschlossen, daß auch die experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen beim Tiere unter diesen Begriff subsummiert werden können, wenn man für die Beurteilung berücksichtigt die Verschiedenheit ihres histologischen Aufbaues, wie die Verschiedenheit ihrer physiologischen Funktion in physikalisch-chemischer Beziehung.

Literatur.

(Siehe auch Literatur zu Kap. II, III und IV.)

1. Amberg, S., Arch. int. de Pharmacodynamie et de Ther. 1903. Vol. IX S. 57.

2. Aschoff, L., Verkalkung, in Lubarsch-Ostertag. 1902. Bd. VIII. 1.
3. Bärner, M., Üb. d. hist. Bau d. Artt. d. Brust- u. Bauchhöhle d. Pferdes. In. Aug. Diss. Jena. 1905.
4. Baum, Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklg. Bd. 63.
5. Benda, C., Dieses Archiv. 1900. Bd. 161.
6. Erb, jun. W., Arch. f. exp. Path. u. Parm. 1905. Bd. 53.
7. Fischler, F., Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat. 1904. Bd. 15.
8. Grandis und Mainini, Arch. Ital. Biol. Tome. 34. 1900 S. 75.
9. Handwerck, Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie. 1899. Bd. 15 S. 177.
10. Jores, L., Zieglers Beitr. 1897. Bd. 21.
11. Kaiserling, C., Berl. Klin. Woch. 1907 Nr. 2.
12. Kitt, Th., Lehrb. d. path. anat. Diagnostik. 2. Aufl. Stuttgart 1895.
13. Kockel, R., Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 1899 Bd. 64.
14. v. Kóssa, Zieglers Beitr. 1901 Bd. 29.
15. Lee-Mayer, Grundzüge d. mikr. Technik. 2. Aufl. Berlin 1901.
16. Lyding, H., Zeitschrift f. Tiermed. Neue Folge 1907. Bd. 11. Heft 4 u. 5 S. 359.
17. Matusiewicz, J., Zieglers Beitr. 1902 Bd. 31.
18. Mönckeberg, J. G., Dieses Arch. 1903 Bd. 171.
19. Reissinger, A., Vergl. Untersuch. üb. d. mikr. Bau d. art. Blutgef. d. Kopf. u. Hals. d. Haussäuget. In. Aug. Diss. Amorbach 1904.
20. Roßmüller, E., Üb. d. Hist. d. Artt. d. Brust- u. Bauchhöhle d. Rindes. In. Aug. Diss. Bamberg 1906.
21. Schmelzer, W., Stud. üb. d. path. anat. Befund b. d. Wismutvergiftg. In. Aug. Diss. Surjew 1896.
22. Schulz, H., Pflügers Arch. 1901. Bd. 84 S. 67.
23. Derselbe, Dtsch. Med. Woch. 1903 Nr. 38.
24. Stade, F., Üb. Lungenverkalkung. In. Aug. Diss. Kiel 1900.
25. Thienel, M., Vergl. Untersuch. üb. d. mikr. Bau d. Blutgef. der Schultergliedmaße v. Pferd, Esel, Rind, Kalb, Schaf, Schwein u. Hund. In. Aug. Diss. Bern 1902.
26. Urano. Zeitschr. f. Biologie. 1907 Bd. 50 S. 212.
27. Zickgraf, G., Brauers Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 1906 Bd. 5 S. 399.

XIII. Arteriosklerose des Uterus. Schluß.

Ich komme nun im Schlußkapitel auf den Ausgangspunkt meiner Frage zurück und möchte hier in kurzem die Beziehungen der Gefäßerkrankungen zum Geschlechtsapparate des menschlichen Weibes auseinandersetzen, die mich veranlaßt haben, dieser Frage vom Standpunkte des Gynäkologen näherzutreten.

Aus der pathologischen Anatomie ist uns bekannt, daß die Arteriosklerose zwar vornehmlich ihren Sitz in der Aorta hat, indessen wissen wir auch von Fällen, in denen die Arteriosklerose aus

spezifischer Ursache auf andere kleinere Gefäßbezirke beschränkt ist, wenn solche Beobachtungen auch relativ selten sind. Hierher gehört die lokalisierte Arteriosklerose, die Thoma an den Händen einer Wäscherin fand, während das Gefäßsystem in toto sonst von dem atheromatösen Prozesse frei war. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir als Ätiologie in diesem Falle tropho-neurotische Störungen durch thermische Reize annehmen.

Indessen auch der Uterus kann Sitz einer lokalisierten arteriosklerotischen Erkrankung sein. Wir verdanken Rokitansky eine Skala, die die Häufigkeit des Auftretens der Arteriosklerose in den einzelnen Gefäßgebieten kund tut. Nach ihm gruppieren sich dieselben gemäß der Häufigkeit ihrer Erkrankung folgendermaßen: Aorta ascendens, Arcus aortae, Aorta thoracica, abdominalis, Lienalis, Iliacae, Crurales, Coronariae cordis, Karotiden, Vertebrales, Uterinae, Brachiales, Spermaticae int., Carotis comm., Hypogastricae. Selten: A. coeliaca, Coronaria ventriculi, Hepatica, Meseraica und Pulmonalis.

Wenn wir uns in der Literatur umblicken nach Angaben über Arteriosklerose der Art. uterin. und ihrer Äste, so ist die Ausbeute gering.

Die ersten Notizen, die im ganzen noch unbestimmt lauten, stammen von Cruveilhier. Er beschreibt ein Krankheitsbild „Apoplexia uteri", bei dem er unter anderem die Brüchigkeit der Gefäße betont. Das Gleiche wird von Rokitansky bestätigt. Klob beschreibt die Erkrankung der Uteringefäße bereits genauer. „Die häufigste Erkrankung der Uterinarterien ist die senile Rigidität infolge der Hyperplasie der Intima und Adventitia, wodurch endlich das Lumen der Arterien verengt und selbst aufgehoben wird." Weiter konstatiert er, daß die rigiden Arterien als weiße Stümpfe auf dem Durchschnitte hervorragen.

Diese Angaben in mehr oder weniger modifizierter Form finden wir auch heute noch in den Hand- und Lehrbüchern der pathologischen Anatomie.

Es war naheliegend, daß die Gynäkologie sich diese Befunde zunutze machte, um sie in Beziehung zu setzen zu den atypischen Blutungen, wie wir sie finden bei den Menorrhagien, Metrorrhagien, bei Metritis, Adnexerkrankungen und Geschwulstbildungen.

Erst relativ spät wurden diese Konsequenzen gezogen. Ausgang der achtziger Jahre beginnen die französischen Autoren sich näher mit dieser Frage zu beschäftigen. Cornil fand bei ältern Frauen Verdickung des Uterus mit Sklerose der Arterien, deren klinisches Symptom in Blutungen bestehe. Histologisch fand er Vermehrung der elastischen Elemente und fettige Degeneration der Gefäßwände, sowie Sklerose und hyaline Degeneration des Bindegewebes.

Die Beobachtungen beginnen nun ein größeres praktisches Interesse zu gewinnen, weil sie die Untersuchungsresultate von Uteris darstellen, die wegen lebensbedrohender Blutungen bei Versagen jeder andern Therapie exstirpiert werden mußten.

So beobachteten Pichevin und Petit bei einer 41 jährigen Pluripara, der wegen unstillbarer Blutungen der Uterus exstirpiert wurde, Vermehrung und Verdickung der Gefäßwände, sowie Schwund der Muskelfasern und Ersatz durch Bindegewebe.

Marchesi fand bei einer 32 jährigen Mehrgebärenden in einem gleichen Falle in dem vergrößerten Uterus Verdickung der Adventitia, der Arterien und Venen, geringer beteiligt war die Intima, unbeteiligt die Media.

Reinicke untersuchte vier derartige Fälle. Er stellt bei der Erkrankung der Gefäße, die er für primär anspricht, fest: eine starke Volumzunahme der Media sowie Hyperplasie des intermuskulären und perivaskulären Bindegewebes. Er bezeichnet den Prozeß als Arteriosklerose und sieht als Ätiologie der Blutungen vasomotorische Störungen an.

Schulze-Vellinghausen beschreibt bei zwei Fällen starke Verdickung der Gefäßwandung, Schwund der Muskulatur und Bindegewebsersatz. An diese Fälle reihen sich zwei gleichartige von Guérard an.

Cholmogoroff berichtet über drei Fälle. Er betont den primären Charakter der Gefäßerkrankung, die sich in Hypertrophie der Media und Adventitia und hyaliner Degeneration der Media dokumentiert, während er die Bindegewebswucherung für sekundär hält.

Hierher gehört weiter ein Fall Lomers mit Sklerose der Uteringefäße, den Simmonds zitiert, sowie ein Fall Küstners mit Atheromatose der Uteroplacentargefäße.

Weiter darf noch hierzu gerechnet werden ein Fall von Apoplexia uteri bei einer 70 jährigen Frau, den Palmer-Findley beschreibt. Es bestanden zugleich Hämoptoe und Metrorrhagien. Sektionsbefund: Uterussklerose. Die Gefäßwände waren verdickt und enthielten Kalk. Palmer Findley sieht häufige Schwangerschaften, Entzündungen und Infektionen als prädisponierende Momente für die arteriosklerotische Erkrankung der Uteringefäße an.

Auch Morisani weiß über einen Fall von Gefäßsklerose zu berichten, die er Angiosklerose benennt und ätiologisch durch Syphilis bedingt ansieht.

Wollschläger endlich publiziert zwei Fälle primärer Gefäßerkrankung. Er unterscheidet bereits zwei Stadien der Sklerose: erstens Wucherung der Elastica, zweitens außer dieser hyaline Degeneration der Muskelfasern, Zugrundegehen derselben und Ersatz durch Bindegewebe.

Infolge dieser Beobachtungen, die an Fällen erhoben wurden, deren heftige und hartnäckige Blutungen schließlich zur Totalexstirpation führten, wandte sich auch das theoretische Interesse dieser Frage etwas mehr zu, und wir erhalten auch Mitteilungen systematischer Art von Operations- und Sektionsmaterial.

So analysierte Brionde die Metritis chronica anatomisch als Sklerose, für deren Ursache er Tuberkulose, Syphilis, allgemeine Stase und universelle Arteriosklerose verantwortlich macht.

v. Kahlden beschreibt acht Fälle von Apoplexia uteri. Er fand die Gefäße der Uteruswand oft hochgradig verengt und ihre Wandungen verkalkt. Am stärksten verändert zeigte sich die Intima, die oft bis auf das Zehnfache verdickt war, bis zur gänzlichen Obliteration des Gefäßlumens. Der Sitz der Verkalkung war meist die Media, aber auch oft die Intima. Nekrose und Schwund der Muskelfasern mit Bindegewebsneubildung schließen sich dem Bilde an.

Nach Simmonds' Ansicht ist bei jeder dritten bis vierten Frau über 60 Jahre diese sogenannte Apoplexia uteri zu finden, die er für agonal bzw. präagonal und daher klinisch für bedeutungslos hält. Doch fand er auch bei Frauen in den vierziger Jahren Arteriosklerose, die auf den Uterus beschränkt war. Die Intima zeigt starke Hyperplasie, die Media Verbreiterung mit hyaliner Degeneration und starker Kalkablagerung. Das Lumen der Gefäße ist oft stark verengt.

Ebenso sieht Kaufmann die Ursache der Cruveilhierschen Apoplexia uteri in einer Sklerose der Uteringefäße. Während er ihr in den meisten Fällen klinische Bedeutung abspricht, erkennt er an, daß lebensgefährliche Blutungen durch sie hervorgerufen werden können, die die Totalexstirpation erheischen.

Müllerheim erhob als zufälligen Obduktionsbefund auffallend starke Verkalkung der Gefäße des Uterus und seiner Umgebung trotz nur spurweise nachweisbarer Arteriosklerose der Aorta. Aa. spermaticae und uterinae völlig verkalkt, ebenso Gefäße auf dem vordern und hintern Blatte des Ligamentum latum; stärkste Verkalkung der kleinern Gefäße in der Muskulatur, besonders dicht unter dem Peritoneum.

Gebhard hält die Arteriosklerose der Gefäße des Uterus für gar nicht selten, in ihnen fand er häufig hyaline Degeneration und Verkalkung,

Richelot trennt die Uterussklerose von der entzündlichen Metritis. Die Ätiologie der Sklerose sieht er in Stauungskongestionen.

In gleicher Weise berichten über Sklerose der Uteringefäße Ludewig, Dupuy und Webster. Letzterer hält sie zwar für häufig, aber klinisch für bedeutungslos. Diesem schließt sich Ries an, der den Prozeß „Ichthyosis uteri" benennt.

Ohne mich in das Gebiet der Metritis verlieren zu wollen, müssen hier noch die Untersuchungen Theilhabers und Meyers erwähnt werden. Sie fanden bei Fällen von Menorrhagien das Bild einer Metritis sowie Verdickungen der Gefäßwände, die sie für sekundär und nicht für die Ursachen der Blutungen halten.

Hiermit habe ich die über dieses Kapitel bis zum Jahre 1906 erschienene Literatur, soweit ich mir dieselbe zugänglich machen konnte, erschöpft.

Überblicken wir diese in der Literatur niedergelegten Beobachtungen, so ist die Divergenz der Anschauungen überraschend.

Die Erkrankung führt die Namen: Apoplexia uteri (Cruveilhier, Rokitansky, v. Kahlden, Simmonds, Palmer-Findley), Uterussklerose (Brionde), Ichthyosis uteri (Ries), Arteriosklerosis uteri (Simmonds).

Die durch sie bedingten Blutungen sind: lebensgefährlich (Lomer, Pichevin und Petit, Marchesi, Reinicke, Schulze-Vellinghausen, Küstner, Cholmogoroff, Kaufmann, Palmer-Findley), nur selten lebensgefährlich (Kaufmann), klinisch bedeutungslos (Simmonds, Kaufmann), ohne Symptome (Webster), agonal oder präagonal (Simmonds), bedingen selten oder keine Blutungen (Cruveilhier, v. Kahlden, Kaufmann).

Der Uterus ist vergrößert und verdickt (Pichevin und Petit, Marchesi), atrophisch (Klob).

Die Uterussubstanz ist morsch (Rokitansky, Klob, Schulze-Vellinghausen), brüchig (Klob, Guirard), marantisch (Klob), hämorrhagisch infiltriert (Cruveilhier, v. Kahlden, Simmonds).

Die Beteiligung der Blutgefäße an dem Prozesse ist primär (Pozzi, Reinicke, Cholmogoroff, Wollschläger, Simmonds), sekundär (Theilhaber, Meier, Lorenz).

Die Gefäße sind rigid (Klob, Scanzoni), brüchig (Cruveilhier, Rokitansky, Scanzoni.) starrwandig (Reinicke), verdickt (Pichevin und Petit, Schulze-Vellinghausen, Palmer-Findley), verengt (v. Kahlden, Simmonds), obliteriert (v. Kahlden), sklerotisch (Kaufmann, Simmonds), verkalkt (Müllerheim, v. Kahlden, Kaufmann, Gebhard, Palmer-Findley), vermehrt (Pichevin und Petit), kavernös (Marchesi).

Die Venen sind ausgedehnt (v. Kahlden, Marchesi).

Mikroskopisch wurde an den Gefäßen gefunden: Die Veränderung der Intima ist am stärksten (v. Kahlden, Simmonds), am geringsten (Marchesi). Hypertrophie der Media (Reinicke, Cholmogoroff, Simmonds), Media unverändert (Marchesi), Hypertrophie der Adventitia (Cholmogoroff, Marchesi). Sekundäre Wucherungen des perivaskulären und intramuskulären Gewebes (Reinicke, Cholmogoroff). Fettige Degeneration der Gefäßwand (Cornil). Verkalkung der Intima (v. Kahlden), der Media (v. Kahlden, Simmonds), hyaline Degeneration der Media (Cholmogoroff, Simmonds, Gebhard), Vermehrung der Elastica (Cornil).

In der Muskulatur des Uterus wurden gefunden: primäre Bindegewebswucherungen (Theilhaber), Schwund der Muskulatur (v. Kahlden, Reinicke, Schulze-Vellinghausen), sekundärer Bindegewebsersatz (v. Kahlden, Cholmogoroff, Reinicke, Cornil, Schulze-Vellinghausen), Auflockerung der Muskulatur (Kirsch), hyaline Degeneration des Bindegewebes (Cornil).

Die Ätiologie für diese Erkrankung wird gesucht in: Syphilis (Brionde, Morisani), Tuberkulose (Brionde), Gicht (Richelot), Deviationen (Delbet), konstitutionellen Blutstauungen (Brionde, Marchesi, Richelot), mehrfachen Graviditäten (Marchesi, Pichevin und Petit, Palmer-Findley), hohem Alter (Reinicke, Simmonds), allgemeiner Arteriosklerose (Brionde, Müllerheim), Entzündungen, Infektion (Palmer-Findley), vasomotorischen Störungen (Reinicke), Nervosität (Richelot).

Fürwahr ein recht wechselndes, vielseitiges und bunt koloriertes Bild! Aus diesem ergibt sich, daß wir eben über den in Rede stehenden Krankheitsprozeß noch völlig im Unklaren sind.

Die Folge davon ist, daß der in den Hand- und Lehrbüchern befindliche Niederschlag der Anschauungen in der Gynäkologie von

diesen zerstreuten Beobachtungen bisher keine Notiz genommen hat. In den bewährtesten Lehrbüchern sucht man danach vergeblich. Rechnung tragend den oben skizzierten neueren Anschauungen, finden die wenigen sichergestellten Resultate jener Untersuchungen zum ersten Male eine, wenn auch nur kurze Berücksichtigung in der IV. Auflage der A. Martinschen Pathologie und Therapie der Frauenkrankheiten in der neuen Bearbeitung von A. Martin und Ph. Jung.

Ausgang 1906 und Anfang 1907 erschienen nun in schneller Folge zwei Arbeiten, welche sich neuerdings mit der bisher so ungeklärten Frage beschäftigen, neues Material heranschaffen, in kritischer Weise sichten und die Beurteilung dieser Verhältnisse unserm Verständnisse näher bringen. Es sind dies die Arbeiten von K. Wittek und H. Solowij.

Wittek stellte sich zur Aufgabe die Ergründung der Beziehungen zwischen den Gefäßerkrankungen des Uterus und den Hämorrhagieen, die in zwölf Fällen zur Totalexstirpation geführt hatten. Acht Fälle mußte er wegen Komplikationen ausscheiden (Ovarialveränderungen, kleiner Myome, gonorrhoischer und anderer entzündlicher Affektionen, sowie allgemeiner Kreislaufstörungen und Deviationen). Es restierten vier reine Fälle von allein auf den Uterus lokalisierter Sklerose. Der mikroskopische Befund der Gefäßveränderungen ist nun ein sehr interessanter. Die primäre Gefäßerkrankung ist hauptsächlich eine Intimaaffektion. Wittek skizziert ihr Bild kurz folgendermaßen: „Zuerst nur hauptsächlich Mediahypertrophie, dann Intimawucherung mit einsetzenden Degenerationsvorgängen in beiden Schichten und jetzt erst beginnende Bindegewebsvermehrung, zum Schluß Bildung von mächtigen Kalkablagerungen nebst Affektionen in allen drei Gefäßschichten. In demselben Grade wie die Gefäßaffektionen zunehmen, bemerken wir eine Vermehrung der elastischen Elemente in der Gefäßwand. Zuerst nur Wucherung derselben in der hypertrophischen Media, dann Schwund der neugebildeten Mediafasern bei Einsetzen destruktiver Prozesse in derselben und Hauptbeteiligung der Intima, deren Hypertrophie zum größten Teil durch neugebildete elastische Fasern bedingt wird, die man mitunter in mehrfacher konzentrischer Anordnung bis fast zur Adventitia verfolgen kann."

Wittek sieht diese Gefäßerkrankung als primäre isolierte Arteriosklerose der Arterien des Uterus an, die die Ursache der Blutungen darstellt. Bezüglich der Ätiologie dieser Gefäßerkrankungen führt er sie in drei Fällen auf die Zahl der voraufgegangenen Geburten (Graviditäten!), in einem Falle einer Nullipara auf nervöse Irritation zurück.

Einer scharf kritischen Arbeit treten wir in der Solowijs gegenüber. Er vermehrt zunächst die Kasuistik um einen weiteren Fall von isolierter Arteriosklerose des Uterus mit lebensgefährlichen Blutungen. Histologischer

Befund: „In den meisten Arterien sehr bedeutende Verdickung der Wände. Im Besondern aber ist die Media gewuchert. Meistens ist sie kernreich, es gibt aber auch kernarme Schichten der Media, sowie Gefäße, deren Media als eine nur mehr blaßgefärbte homogene Masse mit hier und da eingestreuten Kernen erscheint.

Degenerationsvorgänge, und zwar hyaline Entartung der Media, fehlen auch mitunter nicht.

Die Intima erscheint nirgends verdickt. Dagegen beteiligt sich oft die Adventitia an der Wucherung der Gefäßwand. Ihre verdickten Bindegewebszüge gehen in das stellenweise bedeutend gewucherte perivaskuläre Bindegewebe über."

Solowij unterscheidet nun zwei wohlcharakterisierte Formen von isolierten Gefäßerkrankungen im Uterus, die scharf zu trennen sind:

1. die senile Arteriosklerose,
2. die nicht senile Arteriosklerose.

Die charakteristischen Merkmale der senilen Arteriosklerose sind folgende:

1. hohes Alter,
2. morsche und brüchige Konsistenz des Uterus und seiner Gefäße,
3. Blutungen in die Mucosa und Muscularis, nicht in das Cavum,
4. charakteristischer Sitz der Gefäßveränderung in der Intima.

Anders verhalten sich die Erscheinungen bei der nicht senilen Arteriosklerose, sie zeigt:

1. Auftreten im früheren Alter, vor oder im Beginne des Klimakteriums,
2. normale bis festere Konsistenz des Uterus,
3. lebenbedrohende Blutungen ins Cavum,
4. charakteristischer Sitz der Gefäßveränderung in der Media,
5. Erweiterung der Gefäße.

Im Anschluß an meine oben geschilderten experimentellen Studien war diese Frage der Arteriosklerose des Uterus naturgemäß auch für mich von hohem Interesse, und ich habe daher das mir in der Großherzoglichen Universitäts-Frauenklinik zu Rostock zur Verfügung stehende Material in diesem Sinnne einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Wenn ich auch bisher noch nicht zur Niederlegung meiner Untersuchungsergebnisse gekommen bin, so kann ich doch sagen, daß ich mich den Ausführungen Solowijs wie vor allem der von ihm vorgeschlagenen Zweiteilung der Formen von Arteriosclerosis uteri vollkommen anschließe.

Bezüglich der Ätiologie der nicht senilen Arteriosklerose ist Solowij geneigt, dieselbe nicht als primär, sondern als sekundäre Folgeerscheinung der Metritis chronica anzusprechen, indem er als auslösenden Reiz für die Ausbildung der Gefäßveränderungen die Bindegewebswucherungen in der Umgebung der Gefäße ansieht.

Ich selbst bin zu einem abschließenden Urteil über diese Frage noch nicht gelangt, muß aber den Ausführungen Solowijs eine gewisse Wahrscheinlichkeit einräumen.

Vergleichen wir nun die Form der nicht senilen Arteriosklerose des Uterus beim menschlichen Weibe mit dem Bilde der Gefäßveränderungen, wie wir sie experimentell beim Kaninchen erzeugen können, so muß eine sehr große Ähnlichkeit beider Prozesse auffallen.

Wenn nun auch der Satz zu Recht besteht, daß der Mensch kein Kaninchen ist, so ist er doch ein Säugetier wie jenes. Und wenn wir auch Verhältnisse von jenem auf dieses nicht einfach übertragen dürfen, so können wir doch bei der Ähnlichkeit beider Gefäßerkrankungen Stützen gewinnen für das Verständnis des Erkrankungsprozesses.

Über die Diagnose der nicht senilen Arteriosklerose des Uterus, die ich im Gegensatze zu dieser genuine Arteriosklerose nennen möchte, ist nur Weniges zu sagen. Die Erkrankung wird uns stets unter dem klinischen Bilde der Metro-Endometritis mit starken Blutungen entgegentreten. Die Differentialdiagnose wird weniger ex juvantibus als vielmehr ex nocentubis zu stellen sein.

Damit komme ich zur Therapie, über die ich einige Bemerkungen nicht unterdrücken kann. Gehen wir die therapeutischen Maßnahmen durch, die uns für die genuine Arteriosklerosis uteri zur Verfügung stehen, so können wir diese in zwei große Gruppen teilen:

A. Nicht pharmakologische Therapie:

1. Bettruhe,
2. Eis, kalte Spülungen,
3. heiße Spülungen,
4. Tamponade,
5. Abrasio mucosae.

Es ist selbstverständlich, daß wir zunächst diese Maßnahmen je nach Lage des Falles entweder einzeln oder kombiniert anwenden werden. Ebenso sicher aber werden wir von ihnen keinerlei Nutzen für die genuine Arteriosclerosis uteri erwarten können.

B. Pharmakologische Therapie, d. h. Hämostyptika:

I. direkte Hämostyptika = Adstringentia:

a) metallische (z. B.: Eisenchlorid),
b) vegetabilische (z. B.: Tannin).

Die Adstringentien wirken chemisch in der Weise, daß sie mit Leim und mit leimgebendem Bindegewebe eine überaus resistente Verbindung bilden, die in Wasser unlöslich ist und als Leder bezeichnet wird. Mit allen andern Eiweißsubstanzen, z. B. mit dem Deckepithel der Mucosa uteri und daher auch mit dem Blute, liefern sie ebenfalls schon in großer Verdünnung einen in Wasser unlöslichen Niederschlag, der als Decke für ulzerierte und blutende Flächen dient. Nebenbei entwickeln viele Adstringentien, z. B. Zincum sulfuricum, eine bakterizide Wirkung.

Die Wirkung der Adstringentien wird daher für die genuine Arteriosklerose des Uterus ohne Schaden, aber auch nur von geringem und nur von momentanem Nutzen sein.

II. indirekte Hämostyptika:

a) Laxantien.

Die Wirkung der Abführmittel läuft für die gynäkologische Therapie im wesentlichen darauf hinaus, durch Vermehrung der Peristaltik die Herabsetzung der Kongestion der Geschlechtsorgane zu bewirken. Einen nutzenbringenden Effekt können wir von ihnen für die in Rede stehende Krankheit nicht erwarten.

b) eigentliche indirekte Hämostyptika (die in der Gynäkologie verwandten sind organischer Natur):
   1. pflanzliche (z. B. Hydrastinin),
   2. tierische (z. B. Adrenalin),
   3. künstliche (z. B. Suprareninum syntheticum).

Der Angriffspunkt der organischen Hämostyptika kann zentral und peripherisch sein.

Zentral können sie natürlich nur am vasomotorischen Zentrum angreifen.

Peripherisch kann ihr Angriffspunkt entweder in den peripherischen vasomotorischen Nerven oder in der glatten Muskulatur oder schließlich in beiden liegen.

Die Anwendung dieser Mittel wird unter allen Umständen *diagnostische* und in vielen Fällen *therapeutische* Bedeutung haben. Diagnostische Bedeutung insofern, als sie den senil arteriosklerotisch erkrankten Uterus dauernd günstig beeinflussen werden, während sie auf die genuine Arteriosklerose des Uterus höchstens eine momentane oder gar keine günstige Wirkung

ausüben können. Dafür dienen sie uns aber als Indikator für die Notwendigkeit des operativen Eingreifens.

Gegen die therapeutische Anwendung der organischen Hämostyptika auf die senile Form der Erkrankung können wir zunächst keinen Einspruch erheben. Gegen die therapeutische Anwendung für die genuine Form derselben muß ich dagegen gewichtige Bedenken äußern.

Die Literatur der Adrenalinerkrankungen sowie meine eigenen Untersuchungen haben ergeben, daß bei länger dauerndem Gebrauche der organischen Hämostyptika schwere Veränderungen der Gefäße in großer Zahl hervorgerufen werden können. Da nun speziell die Adrenalintherapie mit großem Enthusiasmus begrüßt und durch die synthetische Darstellung des Präparates ihre Anwendung erheblich verbilligt worden ist, besteht die Gefahr, daß diese Therapie in großem Umfange angewandt werden wird. Es wird daher in der nächsten Zeit nicht an Fällen fehlen, die anfangs unveröffentlicht, weil nicht erkannt, später aber auf die schon gedachte schädliche Wirkung dieser Hämostyptika bezogen und dann vielleicht noch später publiziert werden.

Ja, ich kann den Verdacht nicht unterdrücken, daß schon in den bei den Publikationen der letzten Jahre erwähnten Fällen durch die energische hämostyptische Therapie zum Teil eine Verschlimmerung der Gefäßerkrankungen herbeigeführt worden ist.

Vor solchen exzessiven therapeutischen Maßnahmen in der Gynäkologie zu warnen, sollte mit ein Zweck dieser Arbeit sein.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX—XI.

Fig. 1. Tier XXV. Querschnitt durch die Aorta eines Kaninchens nach 4 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 750 mg). I. Intima, M. Media, A. Adventitia. (Zeiß Obj. A. Ocul. 3.) Vorspringen des Herdes infolge Kontraktilitätsverlustes, Auflockerung der z. T. degenerierten Muskelzellenverbände der Media, Kernquellung, — Vakuolisierung, — Pyknose, Kernzerfall (K.), Nekrose und Schwund der Muskelzellkerne und Muskelzellen (N.).

Fig. 2. Tier III. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 8 Injektionen von Chlorbaryum (i. Sa. 0,1 g). I. Intima, M. Media, A. Adventitia (Zeiß Obj. A. Ocul. 3). n. Nekrose und Schwund der Muskelzellen mit fast völligem Kernschwund.

Fig. 3. Tier XXXI. Querschnitt durch die Aorta nach 3 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 300 mg), (Zeiß Obj. A. Ocul. 3). I. mehrschichtige, gewucherte Intima, M. Media, im unteren Drittel *n* Nekrose und Muskelzellenschwund; A. Adventitia.

Fig. 4. Tier XXVIII. Querschnitt durch die Aorta nach 5 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 500 mg), (Zeiß Obj. A. Ocul. 3). I. Intima mit Nekrose und Schwund der Zellkerne; M. Media n und n_1 Zonen von Nekrose und Schwund der Muskelzellen. Dazwischen Lamelle normaler Muskulatur; A. Adventitia.

Fig. 5. Tier XXXI. Querschnitt durch die Aorta nach 3 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 300 mg), (Zeiß Obj. A. Ocul. 3). I. mehrschichtige, gewucherte Intima; M. Media, n und n_1 Zonen von Nekrose und Schwund der Muskelzellen. Dazwischen Lamelle normaler Muskulatur; A. Adventitia.

Fig. 6. Tier XXXI. Querschnitt durch die Aorta nach 3 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 300 mg), (Zeiß Obj. A. Ocul. 3). I. mehrschichtige, gewucherte Intima; M. Media mit totaler Nekrose und Schwund der Muskelzellen; A. Adventitia.

Fig. 7. Tier XII. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 6 Injektionen von Hydrastin (i. Sa. 105 mg), (Elasticafärbung nach Weigert. Zeiß Obj. A. Ocul. 3). I. Intima, fast völlig nekrotisch und geschwunden; M. Media, zwischen D und D_1 dellenförmige Einsenkung, Streckung, Aneinanderrückung und Zusammenhaftung der elastischen Lamellen; A. Adventitia.

Fig. 8. Tier IV. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 8 Injektionen von Chlorbaryum (i. Sa. 200 mg), (Elasticafärbung nach Weigert, Zeiß Obj. D, Ocul. 2). I. verdickte Intima mit sekundärer Nekrose und Zellschwund; M. Media, zwischen D und D_1. Verschmälerung der ganzen Media durch Aneinanderrückung der elastischen Lamellen. Diese zeigen im peripherischen Teile noch isolierte, im zentralen Teile zusammengebackene Fasern = Elastische Platte. Beginn der Verkalkung der elastischen Fasern mit scharfen Brüchen und Bruchlücken.

Fig. 9. Unbehandeltes Tier. Querschnitt durch einen Herd der Aorta (Zeiß Obj. A. Ocul. 2). I. Intima; M. Media, peripherisches Drittel zeigt beginnendes Degenerationsstadium mit schlechterer Tingierbarkeit. Im zentralen Teil zwischen K und K_1 ein großer Kalkherd mit lamellärer Schichtung des z. T. ausgefallenen Kalkes; A. Adventitia.

Fig. 10. Tier XIX. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 32 Injektionen von Hydrastin (i. Sa. 968 mg). (Zeiß Obj. A. Ocul. 2). I. stark gewucherte Intima; M. Media mit zahlreichen Kalkherden (K.) aus denen der Kalk z. T. ausgefallen; A. Adventitia.

Fig. 11. Tier XXV. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 4 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 750 mg) (Zeiß Obj. A. Ocul. 2). I. Intima, z. T. mit Nekrose und Zellschwund: M. Media mit mehreren Kalkherden (K.) und z. T. ausgefallenem Kalk. In ihrer Umgebung stellenweise Zellanhäufungen; A. Adventitia.

Fig. 12. Tier XXXIV. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 6 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 600 mg) (Zeiß Obj. A. Ocul. 2). I. Starkgewucherte, stellenweise nekrotische Intima: M. Media mit reduzierter Wanddicke. Darin (K.) mehrere Stücke einer durchgebrochenen Kalkplatte; A. Adventitia.

Fig. 13. Tier VI. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 17 Injektionen von Chlorbaryum (i. Sa. 425 mg) (Zeiß Apochrom. 8". Comp. Ocul. 8). I. Mehrschichtige, stark gewucherte Intima: M. Media mit schwer veränderter zentraler Hälfte. *H* und H_1 hyaline Platten. *K* und K_1 in Kalzifikation begriffenes Gewebe. *Z* gequollene, knorpelähnliche Zellen; A. Adventitia.

Fig. 14. Tier XXVII. Querschnitt durch die Aorta nach 23 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 2450 mg) (Haematoxylin-Sudan III. Zeiß $\frac{1}{12}$ homog. Immers. Comp. Ocul. 4). I. Intima; M. Media. Endothelzellen der Intima und Muskelzellen der Media, sowie die Interstitien durchsetzt mit zahlreichen feinsten, staubförmigen Fetttröpfchen.

Fig. 15. Tier XXXIII. Querschnitt durch die Wand des linken Ventikels nach 3 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 300 mg) (Haematoxylin-Sudan III. Zeiß E. Comp. Ocul. 4). E. Epikard: M. Myokard. Zellen des Epikards wie des Myokards und Interstitien durchsetzt von zahlreichen, feinsten, staubförmigen Fetttröpfchen.

Fig. 16. Unbehandeltes Tier. Vergrößerung 1:2. Pars thoracalis der Aorta descendens mit großem Aneurysma dissecans.

Fig. 17. Unbehandeltes Tier. Vergrößerung 1:2. Aorta descendens mit zahlreichen Aneurysmen.

Fig. 18. Unbehandeltes Tier. Querschnitt durch die Aorta ascendens (Zeiß Obj. A. Ocul. 1). M. n. Media mit normaler Wanddicke und Muskulatur. Zwischen *A* und A_1 Reduktion der Wanddicke der Media, Elastizitätsverlust, aneurysmatische Ausbuchtung.

XVI.

Die Verkalkung der Media der Extremitätenarterien.

Historisch-kritische Bemerkung

von J. Orth.

Wenn man in der vorstehenden Abhandlung an verschiedenen Stellen von der „von Mönckeberg beschriebenen Mediaerkrankung", von „Möncke-

bergscher Mediaerkrankung“ liest, so sollte man meinen, daß es sich da um eine Erkrankung handele, welche Mönckeberg zuerst beschrieben und kennen gelehrt habe. Das ist aber durchaus nicht der Fall. M. selbst hat einen derartigen Anspruch nicht erhoben, sondern auf Vorgänger, u. a. auch auf mein Lehrbuch wiederholt hingewiesen. Da aber auch er einen noch älteren Autor, nämlich R. Virchow nicht zitiert hat, so halte ich mich für verpflichtet, nunmehr darauf hinzuweisen, daß dieser die Erkrankung sehr wohl gekannt und sie scharf von den entzündlichen Veränderungen und von der Atheromatose der Intima getrennt hat. Wer Genaueres wissen will, lese in der Zellularpathologie, IV. Aufl. Seite 452 und 453 nach.

Die Verdienste des Herrn Mönckeberg um die Kenntnis dieser Mediaverkalkung sollen nicht bestritten oder verkleinert werden, aber aus dem Angeführten ergibt sich, daß zu der Bezeichnung „Mönckebergsche Krankheit“ eine historische Berechtigung nicht vorliegt, — ganz abgesehen davon, daß alle derartige Bezeichnungen mit Personennamen vom Übel sind.

XVII.

Intimatuberkel in den kleinen Lungenarterien. Beitrag zur Kenntnis über die Entstehung der miliaren Tuberkel der Lunge.

(Aus dem Pathologischen Institut in Bonn.)

Von

Dr. H. Toyosumi,

(Tokyo, Japan).

Die Histogenese der Miliartuberkulose der Lunge ist bisher noch nicht ausreichend untersucht. Unterlag es ja auch keinem Zweifel, daß die Bazillen mit dem Blutstrom in die Lunge hineinkommen, so war es doch noch nicht genügend festgestellt, wo die Bazillen die ersten Veränderungen hervorrufen, ob in den Alveolen, nachdem sie aus den Blutgefäßen ausgetreten waren, oder in dem interstitiellen Gewebe, besonders in den lymphatischen Herdchen, in die sie wiederum ebenfalls aus dem Blute übergetreten sein müßten, oder innerhalb der Blutgefäße, in denen sie sich angesiedelt hatten.

Von besonderer Bedeutung mußte für die Entscheidung dieser Fragen die Auffindung von Intimatuberkeln sein, auf deren Vorkommen ja längst, besonders von Orth, hingewiesen war,

deren außerordentliche Häufigkeit aber in erster Linie Ribbert betont hat. Er hat diese Intimatuberkel damals allerdings unter einem anderen Gesichtspunkte besprochen. Ihm kam es darauf an, nachzuweisen, daß die Miliartuberkulose nicht, wie es Weigert angenommen hatte, durch einen einmaligen Einbruch der Bazillen in die Blutbahn entsteht, sondern daß immer neue Bazillen gebildet werden und immer wieder in das Blut gelangen. Diese notwendig vorauszusetzende Vermehrung der Bazillen hatte man bis dahin nicht ausreichend zu erklären vermocht, und darauf hatten die Anhänger der Lehre Weigerts immer wieder hingewiesen.

Es war eingewendet worden, die aus einem primären Herde in den Blutstrom gelangten Bazillen fänden keine Gelegenheit zur Wucherung. Im strömenden Blute vermehren sie sich nicht, und auch sonst sei keine ausreichende Gelegenheit zu ihrer Proliferation gegeben. Nachdem aber nun Benda auf das Vorkommen von Intimatuberkeln hingewiesen hatte, aus denen immer neue Bazillen ins Blut kommen können [1]), und nachdem Ribbert auf die ungeheure Anzahl der Intimatuberkel der Lungengefäße aufmerksam gemacht hatte, waren ausreichende Quellen für eine beständige Neubildung von Bazillen gegeben, ganz abgesehen davon, daß ja auch aus dem primären Herde dauernd Bazillen in den Kreislauf eingeschwemmt werden können.

Ribbert schreibt über die Intimatuberkel folgendes:

„Die Intimatuberkel kann man manchmal in einer längsdurchschnittenen Arterie zu zweien oder mehreren in demselben Gesichtsfeld nachweisen, oder man sieht in einem quergetroffenen, durch eine Reihe von Schnitten verfolgbaren Gefäße mehrere hintereinander auftauchen. Nicht selten liegen sie zu zweien nebeneinander oder an gegenüberstehenden Flächen der Gefäßwand, so daß man an eine Überimpfung von einer zunächst beteiligten Stelle auf eine benachbarte schließen kann. Ihre Zahl ist oft sehr beträchtlich. Ich habe z. B. in 16 aufeinander folgenden Schnitten von 8 mm im Quadrat 22 Intimatuberkel gezählt. Danach müssen in einer Lunge bei Miliartuberkulose unzählige, mindestens aber viele Tausende vorhanden sein. Daß solche ungeheure Mengen

[1]) Einen solchen Hinweis habe ich schon im Jahre 1887 auf Seite 29 meiner Schrift Aetiologisches und Anatomisches über Lungenschwindsucht, Berlin, Hirschwald gegeben. Orth.

von Intimatuberkeln viele Bazillen an das Blut abgeben können, ist selbstverständlich."

Aber auf diese Frage der Genese der allgemeinen Miliartuberkulose oder wie Orth zu sagen vorschlägt, der disseminierten metastatischen Tuberkulose, wollte ich hier nicht weiter eingehen. Mir kommt es darauf an, Untersuchungen über die Beziehungen der Gefäßtuberkel zu den Knötchenbildungen mitzuteilen.

Über diese Beziehungen kann man an vorgeschrittener Miliartuberkulose keine sicheren Resultate mehr gewinnen. Denn die meisten Knötchen sind dann schon so alt, daß die genetischen Vorgänge kaum noch oder nicht mehr festzustellen sind, und die jüngeren Knötchen sind nicht mehr zahlreich genug. Man muß daher suchen, möglichst frühe Stadien der Miliartuberkulose zu gewinnen.

Nun ist uns ein Fall vorgekommen, der augenscheinlich gut geeignet ist, die Frage zu lösen. Es handelte sich um eine äußerst feinkörnige, sehr früh zum tödlichen Ausgange gelangte Miliartuberkulose von einem Manne, die wie gewöhnlich erkennen ließ, daß die Knötchen an der Lungenspitze größer sind, nach unten aber an Umfang abnehmen, bei der aber die Tuberkel des Unterlappens so außerordentlich fein waren, daß sie mit bloßem Auge nicht oder nur schwer wahrgenommen werden konnten, und daß man die mikroskopische Untersuchung zu ihrer sicheren Feststellung mit heranziehen mußte. In diesem Falle ließ sich erwarten, daß man die ersten Anfänge der miliaren Tuberkel finden würde. Die Untersuchung der Lunge, und zwar nur des Unterlappens, wurde an Serienschnitten vorgenommen. Denn nur so läßt sich über die Größe der einzelnen Herdchen, über das Verhalten intravaskulärer Prozesse zu den angrenzenden alveolären, über das isolierte Vorkommen von Intimatuberkeln, über deren Sitz im Verlaufe der Gefäße usw. ein sicheres Urteil gewinnen.

Die Darstellung der einzelnen Befunde sei nun zunächst vorausgeschickt, daß die miliaren Knötchenbildungen, wie es Ribbert für die Miliartuberkulose beschrieben hatte, ein wechselndes Alter zeigen. Man findet Tuberkel, die schon mit bloßem Auge eben wahrgenommen werden können, und andererseits die ersten feinsten Veränderungen, deren Auffindung unter dem Mikro-

skop manchmal Mühe macht, und die deshalb makroskopisch völlig unsichtbar sind. Zwischen diesen Extremen sieht man alle Übergänge, und zwar nicht etwa so, daß oben in der Lunge nur die ältesten, im untersten Abschnitte des Unterlappens nur die jüngsten wären, sondern so, daß die verschiedenen Stadien nebeneinander in denselben Bezirken vorkommen. Dabei sind dann aber, entsprechend dem makroskopischen Bilde der Abnahme der Knötchen von oben nach unten, die älteren Knötchen des Oberlappens größer als die älteren des Unterlappens, während natürlich die eben erst beginnenden oben nicht größer sein können als unten.

Dieses verschiedene Alter ist von großem Interesse, weil auch in diesem Falle wieder bewiesen wird, daß die Miliartuberkulose durchaus kein Vorgang ist, der in kurzer Zeit etwa in wenigen Stunden, abläuft, entsprechend der Ansicht, daß sie durch einen einmaligen Einbruch massenhafter Bazillen in das Blut entstände. Ihre Entwicklung erstreckt sich vielmehr über die ganze Krankheitsdauer. Nachdem die ersten Bazillen in den Blutstrom gelangt sind und zu dem ersten miliaren Knötchen den Grund gelegt haben, werden dauernd immer neue Knötchen erzeugt, so daß, während die ersten schon Tage alt sind, die späteren eben erst angelegt werden. Es findet also beständig ein immer neuer Eintritt von Bazillen in den Kreislauf statt, teils aus der ursprünglichen Einbruchsstelle, teils und vor allem aus den immer neu entstehenden Intimaprozessen, in denen die Vermehrung der Bazillen stattfindet und aus denen sie immer aufs neue in das Blut übertreten.

Die Bildung der miliaren Knötchen, soweit sie außerhalb des Gefäßsystems erfolgt, ist fast immer ein exsudativer Prozeß. Das Knötchen ist aus einer Gruppe von Alveolen zusammengesetzt, die anfänglich mit an Zahl zunehmenden Zellen versehen, später mit Exsudat, und zwar vorwiegend mit Fibrin, gefüllt sind, und deren Wände sich erst allmählich verdicken. Es sind also zunächst niemals Granulationsknötchen mit Riesenzellen. Dazu werden sie erst im weiteren Verlauf, wenn das Exsudat nach und nach durch neugebildetes, die Alveolarlumina zuwachsendes Bindegewebe verdrängt wird.

Unser Interesse wendet sich nun der Frage zu, wie diese Exsudatknötchen entstehen. Setzen sich die Bazillen zunächst im eigentlichen respiratorischen Lungengewebe fest? Dabei wäre es dann

theoretisch zu unterscheiden, ob sie vom Lumen der Kapillaren aus wirken oder sofort in die Alveolen übertreten und hier Entzündung hervorrufen. Praktisch freilich würde das keinen Unterschied machen, da die Bazillen, auch wenn sie zunächst im Kapillarlumen wucherten, dort sehr bald auch in die Alveolen kommen würden.

Oder siedeln sich die Bazillen in den lymphatischen Herdchen an? Ich bemerke schon hier, daß ich Anhaltspunkte für diese Lokalisation nicht gefunden habe, und daß ich sie deshalb im folgenden außer acht lasse.

Oder lokalisieren sie sich zunächst auf der Innenwand der Arterien, wie es das reichliche Vorkommen von Intimatuberkeln nahelegt, und geben sie dann erst sekundär zu den alveolären Prozessen Veranlassung, etwa durch Übergreifen durch die Arterienwand auf die Umgebung?

Oder endlich sind beide Wege möglich? Kann die Bildung der Knötchen sowohl im eigentlichen Lungengewebe erfolgen, so daß dann die arteriellen Veränderungen sekundär sich anschließen können, wie auch in den Arterien beginnen? Und wie ist eventuell das quantitative Verhältnis dieser beiden Entstehungsmöglichkeiten?

Für diese Untersuchung ist nun der vorliegende Fall vortrefflich geeignet, weil er außerordentlich zahlreiche frühere Stadien der Intimaknötchen aufweist.

In den basalen Lungenabschnitten fanden sich überwiegend die ersten Anfangsstadien neben weniger zahlreichen weiter vorgeschrittenen, mit bloßem Auge erkennbaren Knötchen von dem oben erwähnten Bau. Ihre Anfangsstadien stellten sich fast ausnahmslos dar als *primäre Veränderungen an der Innenfläche kleinster Arterien.* Die ersten Veränderungen bestehen in einer kleinen zelligen Verdickung, die sich aus kubischen Zellen, die man als vermehrte Endothelien aufzufassen hat und aus Leukocyten zusammensetzt. Diese Gruppe von Zellen ist locker gebaut; zwischen den einzelnen Bestandteilen sieht man auch rote Blutkörperchen. Die weitere Entwicklung geht nun so vor sich, daß sich zunehmend thrombotisches Material, Fibrin und Leukocyten, auf der primär veränderten Stelle niederschlägt, und daß so ein prominierender Thrombus erzeugt wird.

Diese Stadien trifft man am häufigsten an. Der Thrombus springt als flacher Hügel, meist aber als kolbiges rundliches Gebilde nach innen vor, verengt das Lumen mehr oder weniger und kann es weiterhin verschließen. Später ist das immer der Fall. In den älteren Knötchen ist das Lumen ganz verschlossen, doch nicht durch den Thrombus allein, sondern auch durch das ihn ersetzende organisierende Gewebe.

Von Intimatuberkeln kann man also im ersten Anfange nicht eigentlich reden. Es handelt sich in der Hauptsache um Thromben, die erst später durch Organisation zu Tuberkeln werden.

Derartige Gebilde kann man leicht zu mehreren in einer Arterie antreffen, und zwar teils an beliebigen Stellen, teils an Teilungsstellen und hier sowohl an den Seitenflächen, wie auf dem vorspringenden Teilungswinkel. Hat das Messer die Arterie samt einigen Verzweigungen günstig getroffen, so kann man in demselben Schnitte mehrere Thromben, bzw. auch schon in Organisation begriffene Gebilde antreffen. Es kann sich dann unter Umständen der Gedanke aufdrängen, daß der im Stamm gelegene Thrombus die Quelle für die Bazillen sei, die etwas später die Thromben in den Ästen erzeugten. Das mag auch wohl manchmal der Fall sein. Aber notwendig ist es nicht. Denn es ist ja selbstverständlich, daß sich die im Blute kreisenden Bazillen nicht alle an der ersten Stelle festsetzten, sondern daß andere erst später zur Ansiedelung gelangten.

Die ersten sekundären Veränderungen in diesen Thromben bestehen in einer meist mehr in der Nähe der Arterienwand beginnenden Nekrose, die sich durch Zerbröckelung, Abblassung und Untergang der Kerne bemerklich macht. Später wird der Thrombus allmählich organisiert; es treten Riesenzellen in ihm auf. Aber diese späteren Stadien interessieren uns hier nicht mehr.

Betrachten wir nun die Wände der Arterien, so sieht man in ihnen in den frühesten Stadien nur die ersten Veränderungen in Gestalt einer leichten zelligen Infiltration und leichten Verdickung. Die Umgebung der Gefäße ist zunächst völlig intakt. Während dann weiterhin diese Veränderungen der Arterienwand an Intensität zunehmen, zeigen sich nun auch die ersten Veränderungen in dem umgebenden Bindegewebe.

Es wird zellreicher, zellig infiltriert und dadurch verbreitert. Allerdings sind diese Veränderungen nur wenig ausgesprochen. Denn da es sich meist um die kleinsten Arterienäste handelt, so ist die bindegewebige Hülle nur schmal, und der entzündliche Prozeß schreitet durch sie hindurch schnell auf die angrenzenden Alveolen über. In ihnen sieht man in den frühesten Stadien eine allmählich zunehmende Ansammlung von Zellen. Die Epithelien, die zunächst auf der Wand als kubische Zellen hervortreten, liegen später im Lumen, und zu ihnen gesellen sich emigrierte Leukocyten. Bald kommt auch Fibrin hinzu, das in steigender Menge die Alveolarlumina mit jenen Zellen untermischt ausfüllt. Indem dann mehrere angrenzende bzw. die Arterien umgebende Alveolen in dieser Weise mit Exsudat angefüllt werden, entsteht das makroskopisch sichtbare Knötchen, dessen weitere Schicksale uns hier nicht interessieren.

Man kann also in der vorliegenden Lunge leicht alle Stadien von der ersten Ansiedlung der Bazillen auf der Innenfläche der kleinsten Arterienäste bis zur Bildung eines mit bloßem Auge sichtbaren Knötchens verfolgen.

Von besonderer Wichtigkeit ist nun die Beantwortung folgender Frage. Entstehen alle Knötchen in der eben besprochenen Weise in Abhängigkeit von einer Festsetzung der Bazillen in der Arterienintima, oder entstehen andere auch in dem eigentlichen alveolaren Lungengewebe, dort also, wo die Arterien sich bereits in das Kapillarsystem aufgelöst haben? Da ist nun zu sagen, daß ganz überwiegend, mit wenigen Ausnahmen, die Knötchen um die kleinen Arterien gebildet werden. Es macht Mühe, einzelne Knötchen aufzufinden, in denen man eine Beziehung zu einer Arterie nicht oder doch nicht mit Sicherheit nachweisen kann. Dabei sehe ich ab von den älteren Knötchen, in denen die Veränderungen zu weit vorgeschritten sind, in denen durch Nekrose die Verhältnisse so undeutlich geworden sind, daß über das Verhalten der Gefäße nichts mehr ausgesagt werden kann.

Weitaus die meisten Knötchen sind demnach arteriell und periarteriell entstanden. Die Bazillen haften mit besonderer Vorliebe in der Intima der kleinsten Arterien. Da man nun nicht annehmen kann, daß sie alle von diesen Gefäßen festgehalten, gleichsam aus dem Blut abfiltriert werden, da vielmehr sicherlich die

größere Menge über diese Gefäße hinausgetrieben wird, da aber ferner im Kapillarsystem Knötchen nur in geringer Zahl, ja geradezu selten gebildet werden, so ergibt sich, daß die Bazillen durch die Kapillaren größtenteils hindurchfließen und so wieder in den großen Kreislauf gelangen. Das ist wegen eines Einwandes, den Orth gegen Ribbert erhoben hat, von Wichtigkeit. Orth meinte, die Intimatuberkel könnten nicht in dem Umfange, wie es Ribbert angenommen hatte, eine Quelle für eine immer neue Überschwemmung des Blutes mit Bazillen sein. Denn sie müßten sonst, aus den Arterien kommend, im eigentlichen Lungengewebe ausgedehnt zur Wirksamkeit gelangen. Diesem Einwand läßt sich entgegenhalten, daß, wie die eben angestellten Überlegungen ergeben, die Bazillen offenbar im alveolären Gebiete, in den Kapillaren keine besonders günstige Entwicklungsstätte finden.

Aber auf die Genese der allgemeinen Miliartuberkulose genauer einzugehen, war nicht meine Absicht. Mir kam es nur darauf an, die Lokalisation und Entstehung der in der Lunge sich bildenden Knötchen festzustellen. In dem vorliegenden Falle, der sich wegen der außerordentlichen Zahl eben erst in Bildung begriffener Knötchen dazu besonders eignete, ist mir das mit aller Sicherheit gelungen. Die Knötchen beginnen in ihrer weitaus überwiegenden Menge mit Intimaprozessen und Thrombosen in den kleinsten Arterienverzweigungen und entwickeln sich dadurch weiter, daß der Entwicklungsprozeß durch die Gefäßwand auf die Umgebung übergreift und in einer Gruppe angrenzender Alveolen exsudative Prozesse hervorruft.

XVIII.

Ein Fall von metastasierendem Ganglioneurom.

(Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses am Urban zu Berlin.)

Von

Dr. John Willoughby Miller,
früherem Volontärassistenten am Institut.

(Hierzu Tafel XII.)

Bei Gelegenheit einer Sektion, die ich am 12. Juni 1906 im Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses am Urban zu Berlin an einer jungen Selbstmörderin vornahm, fand ich als interessanten Nebenbefund einen Tumor, dessen überaus seltenes Vorkommen wohl eine Veröffentlichung dieses Falles rechtfertigt.

Es handelt sich um ein sechzehnjähriges Mädchen, das, wie ich der Anamnese entnehme, geistig etwas abnorm gewesen sein soll und wiederholt Neigung zum Trunk und zum Herumtreiben gezeigt hatte. Am 8. Juni versuchte sie, sich durch einen Sturz aus dem Fenster das Leben zu nehmen, und wurde schwerverletzt und bewußtlos in das Krankenhaus am Urban eingeliefert. Am folgenden Tage trat der Exitus ein, ohne daß die Patientin das Bewußtsein wiedererlangt hatte.

Die Sektion, die erst drei Tage später, also am 12. Juni, erfolgen konnte, weil die Leiche zunächst gerichtlich beschlagnahmt war, ergab multiple Beckenfrakturen und durch sie bedingte Hämatome des Beckenbindegewebes rings um die Blase und den virginellen Uterus herum, sowie auch der linken großen Labie.

Als weitere Folge der Beckenbrüche fand ich ausgedehnte Fettembolien der Lungenkapillaren; die Lungen waren völlig luftleer, fühlten sich teigig an und lagen ganz zurückgesunken in den Pleurahöhlen.

Außer einigen weiteren Befunden nebensächlicher Art, zeigte sich zwischen der Wirbelsäule und der linken Niere ein retroperitonäal gelegener Tumor, der, ohne den Ureter zu komprimieren oder in die Niere selbst einzuwuchern,

fest mit dem Nierenhilus verwachsen war. Die abgeplattete Nebenniere lag dem obern Pol der Geschwulst fest auf.

Das Volumen der letzteren betrug etwa zwei Fünftel der Niere, sie war von länglich platter Form und bot eine leicht unregelmäßige Oberfläche.

Die Farbe war ganz gleichmäßig gelblichweiß, die Konsistenz sehr derb und fest, ungefähr wie die eines Fibromyoma uteri, mit dem der Tumor auch in bezug auf die grobfaserige Struktur einige Ähnlichkeit hatte.

Medial von der Geschwulst zeigten sich vier erbsen- bis über bohnengroße Gebilde, die in Farbe, Konsistenz und Struktur dem Haupttumor genau entsprachen und auf den ersten Blick als Lymphknotenmetastasen imponierten.

Das Ganze, dessen Natur mir zunächst völlig rätselhaft war, ließ ich zur makroskopischen Konservierung in die Pick sche Lösung (Karlsbader Salz und Formalin $\widehat{aa}$ 250 g, Wasser 4750 g) einlegen.

Die mikroskopische Untersuchung, die an kleinen in 10prozentigem Formalin nachgehärteten Stücken vorgenommen wurde, bestätigte dann die von Prof. Benda geäußerte Vermutung, daß es sich um ein Ganglioneurom handele.

Von derartigen Tumoren ist bis jetzt nur eine relativ geringe Zahl beschrieben, speziell ist nur ein Fall einer metastasierenden Ganglienzellengeschwulst bekannt.

Im folgenden gebe ich eine Zusammenstellung der mir aus der Literatur zugänglich gewordenen Funde von Tumoren, die von ihren Autoren als Ganglioneurome angesprochen worden sind, ohne mich auf kritische Betrachtungen einzulassen.

Die erste Mitteilung über ganglienzellenhaltige Nervengeschwülste stammt von Bischoff[1], der über ganglienzellhaltige Knötchen der Cauda equina bei einem Fall von multiplen kongenitalen Neuromen berichtet. Hieran schließt sich eine Beobachtung von Günsburg[2], der bei einer Sektion vier solche Tumoren des dritten und vierten Sakralnervenpaares fand.

Die Richtigkeit beider Diagnosen wird übrigens von Virchow[30] angezweifelt. Loretz[3] beschreibt einen gleichen Tumor, der in der Brusthöhle links am zweiten und dritten Brustwirbel hinter der Pleura saß, und Perls[4] eine derartige retrobulbär gelegene Geschwulst des Opticus, die operativ gewonnen war.

Czerny[5] sah Ganglienzellen in den der Dura mater spinalis unmittelbar anliegenden Nervengeschwülsten in einem Fall von ausgedehntem plexiformen Neurom; Klebs[6] beobachtete je einen Fall von Tumor des Trigeminus, des Acusticus und des Opticus, welch letzterer sich als Rezidiv nach Exstirpation des Bulbus wegen Neuroglioms der Retina entwickelt hatte. Bei Isidor Soyka[7] lesen wir von drei Fällen von multiplen Ganglioneuromen, die teils subkutan, teils am Zentralnervensystem, teils an den peripherischen Nerven lokalisiert waren.

Die Fälle der beiden letzten Autoren werden jedoch, wie ich nicht unerwähnt lassen möchte, nicht für einwandfrei gehalten.

Axel Key[8] bringt einen pflaumengroßen Tumor am Nasenflügel, der Nerven und Ganglienzellen enthielt; Weichselbaum[9] eine kirschgroße Geschwulst im Mark der linken Nebenniere; Borst[10] eine fast kindskopfgroße, subpleural links neben der Wirbelsäule auf den Rippenursprüngen gelegene Neubildung; Knauss[11] sehr zahlreiche subkutane Ganglioneurome bei einem Kinde; Beneke[12] einen kindskopfgroßen Tumor der hinteren Vaginalwand, der ein Geburtshindernis gebildet hatte, sowie ein mannskopfgroßes linksseitiges, retroperitonäal gelegenes, malignes, metastasierendes Ganglioneurom; Chiari[13] ein Gewächs der vorderen Kreuzbeingegend und Busse[14] einen bei einem vierjährigen Knaben wegen zahlreicher Lähmungserscheinungen operativ entfernten Riesentumor, der fast das ganze große Becken ausfüllte, links hinten neben der Wirbelsäule zwischen Rippen und Haut bis zur siebenten bis achten Rippe hinaufreichte und auch einen gänseeigroßen Fortsatz unter den Rippenbogen sandte. Ferner beschreibt Martin Benno Schmidt[15] einen mannsfaustgroßen Knoten, der zwischen linker Niere und Nebenniere lag; Brüchanow[16] eine kuglige Geschwulst in der Marksubstanz der linken Nebenniere; Hänel[17] eine bohnengroße Neubildung, die ihren Sitz in der Dura mater, in der Gegend der rechten Fissura orbitalis superior hatte; Williamson[18] ein ovales Neurom, das er von der vorderen Kreuzbeinfläche operativ gewonnen hatte; Glockner[19] ein eigroßes Gewächs, das gleichfalls durch Operation aus dem Mesenterium entfernt worden war; Kredel und Beneke[20] sehr zahlreiche (etwa 160) subkutane Tumoren, deren kleinster etwa stecknadelkopfgroß war, während der größte ungefähr der Niere eines Erwachsenen entsprach.

Weitere Mitteilungen stammen von Fabris[21]: Tumor von Apfelsinengröße, der die linke Nebenniere zur Druckatrophie gebracht hatte; Ribbert[22]: zwei Fälle von Ganglioneurom der Nebenniere; Benda[23]: apfelgroße Geschwulst des rechten Vagusstammes; Ohse[24]: kindskopfgroße, retroperitonäal in der linken Bauchhälfte gelegene Neubildung; Woods[25]: mannsfaustgroßes Ganglioneurom des rechtsseitigen Halssympathicus; Glinski[26]: tief in der linken Halsseite sitzender Tumor; Falk[27]: großer (16×11×10 cm), retroperitonäal, zum großen Teil unter dem rechten Leberlappen gelegener Knoten; Oberndorfer[28]:. eigroßes Gewächs, das die Stelle der linken Nebenniere einnahm.

Soviel ich weiß, ist in meinem Fall zum ersten Male die für das Nervensystem spezifische Färbemethode von Ramon y Cajal-Levaditi angewandt worden. Über die Resultate bei der Benutzung von Bielschowskys Silberimprägnationsverfahren in einem gleichen Fall hat vor einiger Zeit bereits Falk berichtet, so daß ich in dieser Beziehung nichts Neues bringe. Wie ich bei dieser Gelegenheit noch bemerken möchte, bin ich, als ich im vorigen Sommer meine Schnitte dem in Rede stehenden Verfahren unterzog, einer Anregung gefolgt, die Ep-

p i n g e r auf der Versammlung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Berlin 1904 anläßlich der Demonstration B e n d a s gab.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei mir hier noch folgende Bemerkung gestattet: R a m o n y C a j a l s Methode der Achsenzylinderfärbung ist bekanntlich von L e v a d i t i für den Spirochaetennachweis modifiziert und im Tropenhygienischen Institut zu Hamburg noch einmal geändert worden, und da ich mit dieser Methode in bezug auf die Darstellung gröberer Nervenfasern gute Resultate erhalten habe, obwohl der Tumor erst drei Tage post mortem in die Fixierungsflüssigkeit kam, möchte ich sie hier in Anlehnung an G i e r k e s Veröffentlichung in kurzer Zusammenfassung noch einmal angeben:

Nach Formolhärtung Wässern und auf 24 Stunden in 96% Alkohol einlegen; nach kurzem Wässern Versilberung in 1,5% Höllensteinlösung in brauner Flasche, drei Tage lang im Brutschrank bei 37°; wieder kurzes Wässern, dann Reduktion der versilberten Schnitte bei Zimmertemperatur zwei Tage lang, gleichfalls in brauner Flasche in folgender Lösung: Pyrogallol 4,0, Formalin 5,0, Aq. dest. ad 100,0; noch einmal kurzes Wässern, dann Entwässerung in steigender Alkoholreihe und Zelloidin- oder Paraffineinbettung, bei der die Anwendung von Azeton zu vermeiden ist. — Auch Gefrierschnitte liefern gute Resultate.

Andere spezielle Färbemethoden waren von vornherein durch die gewählten Fixierungsflüssigkeiten (Formol mit und ohne Karlsbader Salz) ausgeschlossen.

Während ich nun an Gefrier- und Paraffinschnitten von normalem und tabischem, in 10% Formalin gehärtetem Rückenmark, die ich zur Kontrolle auf die gleiche Weise gefärbt hatte, durchaus befriedigende Resultate erzielte, konnte ich an meinen Neuromschnitten nur mittels des Höllenstein-Pyrogallol-Verfahrens eine elektive Färbung der Achsenzylinder, die sich schwarz auf braunem Grunde präsentierten, erreichen.

In den B i e l s c h o w s k y - Schnitten dagegen war teilweise außer den als solche deutlich erkennbaren Achsenzylindern noch der bindegewebige Bestandteil des Tumors mit Silber imprägniert, so erschienen z. B. die feinen Fasernetze des noch erhaltenen lymphatischen Gewebes in den Lymphknoten samt den Rundzellen tiefschwarz gefärbt. In deutlichem Kontrast hierzu standen die Ganglienzellen, die meist einen hellrehbraunen Farbenton zeigten.

Die gleiche Mitfärbung des Bindegewebes zeigte sich übrigens bei ebenso behandelten Schnitten anderer Organe.

In einer neueren Veröffentlichung spricht auch Bielschowsky[29] selbst davon, daß sich Bindegewebsfibrillen und elastische Fasern mehr oder weniger vollständig mitfärben, und gibt für die Darstellung peripherischer Nerven eine Modifikation seiner Methode an, mit deren Hilfe ihm eine wirklich spezifische Färbung der Achsenzylinder gelingt. Leider habe ich bei diesem Verfahren, von dem ich erst vor einigen Tagen Kenntnis erhielt, einen absoluten Mißerfolg zu verzeichnen, offenbar deswegen, weil das dreivierteljahrelange Liegen in Formalin die Farbreaktion verhindert, denn jetzt versagt auch die Originalmethode Bielschowskys sowie Ramon y Cajals Imprägnierung.

Zur Untersuchung auf Markscheiden wandte ich die von Benda modifizierte und wesentlich vereinfachte Weigertsche Methode an, für die ich hier kurz die Vorschrift wiedergeben möchte:

Formalin-Gefrierschnitte, 24 stündige Färbung in unverdünntem Böhmerschen Hämatoxylin, differenzieren in Weigerts Borax-Blutlaugensalzlösung, bis die Schnitte gelb erscheinen; ev. Nachfärbung mit roten Anilinfarben.

Schließlich sei mir noch die Erwähnung einer neuen von Pröscher angegebenen Methode gestattet, die, ursprünglich für Blutausstriche erdacht, sich zur Untersuchung der weißen Blutzellen in Schnitten als sehr geeignet erwiesen hat und hier zur Färbung der Ganglienzellen angewandt wurde. Die Herstellung der Farblösungen geschieht folgendermaßen:

1. Lösung: Eosin (Extra B. A. Höchst) 0,5 g, Aq. dest. 1,0 ccm, Glycerin. puriss. 9,0 ccm, Methylalcohol. puriss. Merk 90,0 ccm.

2. Lösung: 4 Teile konzentr. wässrige Methylenblaulösung (Methylenblau med. puriss. Höchst), 1 Teil konzentr. wässrige Toluidinblaulösung (Toluidinblau puriss. Höchst).

Rezept: 4 Tropfen Eosinlösung, 1 Tropfen Blaulösung in ein Farbklötzchen, mit Wasser auffüllen, gut mischen, 2 bis 3 Minuten färben, dann in leicht angesäuertem Wasser entfärben, abspülen in destilliertem Wasser, Alcohol. absol., Bergamottöl, Xylol, einbetten in Zedernöl.

Nach diesen Bemerkungen über die besonderen Färbemethoden, die bei der Untersuchung des in Rede stehenden Falles benutzt

wurden, komme ich zur Beschreibung des mikroskopischen Befundes:

Wie schon nach der Betrachtung des Tumors mit bloßem Auge zu erwarten war, zeigte sich unter dem Mikroskop deutlich der faserige Bau der Geschwulst. Eine große Anzahl schmaler länglicher Kerne begleitet in regelmäßiger Anordnung die Fibrillenbündel. Besonders fallen aber dem Beschauer in den Schnitten des Haupttumors, namentlich bei der Färbung nach Pröscher, die Ganglienzellen ins Auge, die, als solche unverkennbar, ziemlich ungleichmäßig, meist einzeln, öfter auch paarweise liegen und nur selten in kleinen Gruppen von dreien oder vieren in der Geschwulst verstreut sind. So wechselnd wie ihre Häufigkeit in den verschiedenen Teilen der Schnitte, so schwankend ist auch ihre Größe; während die meisten die Maße einer großen Mastzelle nur wenig übertreffen, beanspruchen die größten ungefähr den zwölf- bis fünfzehnfachen Raum. Die Form ist rundlich oder länglich rund; spindelförmige oder eckige Zellen habe ich nicht gesehen; ein deutlicher Polkegel ist nur in sehr wenigen Exemplaren zu erkennen. In einem geringen Prozentsatz findet sich, teils ziemlich genau in der Mitte, teils dem Rande näher, ein großer, fast kreisrunder, heller und bläschenförmiger Kern mit intensiv gefärbten Kernkörperchen. Einige Zellen besitzen zwei mit deutlichem Nukleolus versehene Kerne, und in einer fand ich deren sogar drei. Zellen mit einer größeren Anzahl von sicheren Kernen, wie sie von anderer Seite beschrieben sind, konnte ich nicht auffinden. Die Mehrzahl hat überhaupt keinen deutlichen Kern aufzuweisen. Häufig sieht man nur eine Andeutung des Kerns in einem „schwächer tingierten verschwommenen Hof um den dunklen Nukleolus" (Falk). Mitosen habe ich nirgends entdecken können.

Der Zelleib war pigmentfrei und entweder fein granuliert oder, wohl infolge hyaliner Degeneration, ganz gleichmäßig gefärbt.

Auch die als Vakuolenbildung und hydropische Degeneration bekannten Entartungsformen waren keineswegs selten. Die wenigen in ihrer Integrität noch wohl erhaltenen Zellen enthielten auch gröbere Tigroidschollen, die zentral um den Kern angeordnet waren und den peripherischen Saum der Zelle frei ließen.

Eine spezifische Färbbarkeit der Granula fehlte gänzlich, sowohl bei Benutzung von Toluidinblau, als auch bei Anwendung konzentrierter wässeriger Neutralrotlösung und des Unna-Pappenheimschen Methylgrün-Pyroningemisches.

Ebensowenig gelang es mir, intrazelluläre Fibrillen mittels der Silbermethode darzustellen.

Ungemein scharf erscheinende, netzförmig angeordnete Fäden mit kleinen rundlichen oder länglichen Kernen an den Knotenpunkten, die in ganz vereinzelten Exemplaren nachzuweisen waren, und die ich zuerst als Zellfibrillen ansprach, muß ich jetzt als umspinnende Fasern auffassen, weil sie in anderen optischen Ebenen liegen als Kern und Plasmaleib, und besonders, weil ich an einer Zelle bei drei verschiedenen Einstellungen solche Fäden ober- und unterhalb des Kerns fand, während sie in der Kernebene fehlten.

An einer ganzen Reihe von Zellen war eine kernführende Hülle nachzuweisen, die besonders deutlich hervortrat, wenn der Zelleib sich durch irgendwelche, höchstwahrscheinlich artifizielle, Schrumpfungsprozesse von ihr zurückgezogen hatte. Bei zahlreichen anderen Zellexemplaren dagegen war das Vorhandensein einer solchen Hülle mit Sicherheit auszuschließen.

Als zweiter Bestandteil des Tumors präsentierte sich in Silberschnitten ein Geflecht sich vielfach durchkreuzender Bündel von Nervenfasern mit deutlich erhaltenen Achsenzylindern. Die feinen schwarzen Fäden lagen zum Teil in schwachen, unregelmäßigen Windungen einander annähernd parallel, zum Teil lagen sie aber ganz regellos gekrümmt und gewunden durcheinander.

In unregelmäßigen Abständen erscheinen an den Achsenzylindern spindelförmige oder bikonische Anschwellungen, die an die Verbreiterungen erinnern, die man oft in Zupfpräparaten von peripherischen markhaltigen Nerven in der Gegend der Schnürringe sieht (S t ö h r).

Markhaltige Nerven sind nur sehr spärlich vorhanden; nicht einmal in jedem Schnitte findet sich eine Stelle, wo ein Bündel solcher Nerven getroffen ist. Die in diesem Sinne positiven Schnitte lassen dagegen das Mark schon bei Betrachtung mit dem bloßen Auge als feinsten schwarzen Punkt auf bräunlichgelbem Grunde erkennen. Unter dem Mikroskop sieht man dann noch eine Anzahl einzelner Fasern, die von blauer Marksubstanz eingefaßt sind. Jedoch erscheint das Myelin fast nur in Form von ungleich tingierten Körnern, Kugeln und Streifen — in der Form also, in der wir es bei Degenerationsprozessen sehen.

Verzichtete ich nun auf die Darstellung der Kerne in diesen Schnitten und färbte mit Sudan III nach, so nahmen die Lücken zwischen den blauen Myelinflecken das Rot des Fettfarbstoffs an — ein weiterer Beweis für die Degeneration der Marksubstanz. Die Ganglienzellen zeigten dann übrigens auch eine schwach rosa Tingierung.

In anderen Schnitten ließ sich bei vorsichtiger Differenzierung in verdünnter W e i g e r t scher Lösung ein Zeitpunkt abpassen, wo die Kerne der S c h w a n n schen Scheiden ihre Farbe schon wieder abgegeben hatten, während die Ganglienzellen noch bläulichen Ton zeigten.

Inwieweit man auf Grund dieser Farbreaktionen berechtigt ist, einerseits eine normale oder pathologische chemische Verwandtschaft zwischen dem Ganglienzellplasma und der Nervenmarksubstanz und andrerseits eine fettige oder fettähnliche Degeneration dieses Plasmas anzunehmen, will ich unerörtert lassen und nur noch daran erinnern, daß auch normales Mark bei der Färbung mit Sudan III oder Scharlach R einen schwach rosaroten Ton annimmt.

Der Ursprung von Achsenzylindern aus den Ganglienzellen war nur schwer in einigen Fällen nachweisbar, da die Fäden oftmals von verschiedenen Seiten dicht an die Zellen herantraten, radiär auf sie zuliefen und dann wieder abbogen, oder sich teilend die ganze Zelle umfaßten, um auf der entgegengesetzten Seite wieder zusammen zu treten und weiter zu ziehen. Jedenfalls schien die überwiegende Mehrzahl der Zellen apolar; bipolare fehlten ganz.

Nicht ohne Interesse ist vielleicht noch die Bemerkung, daß ich in keinem

meiner nach L e v a d i t i gefärbten Neuromschnitte irgendeinen Nervenfaden gefunden habe, der einige Ähnlichkeit mit einer Spirochaeta pallida aufwies.

Der Gehalt der Geschwulst an Blutgefäßen war mäßig; die Füllung der nicht erweiterten Kapillaren ging keineswegs über das normale Maß hinaus. Blutextravasate und Pigmentierungen fehlten ganz.

Nekrotische oder verkalkte Abschnitte ließen sich nicht auffinden. Auch war nirgends die in Nervengeschwülsten sonst recht häufig vorkommende myxomatöse Entartung zu erkennen. Während eosinophile Zellen und Plasmazellen gänzlich fehlten, fanden sich Mastzellen ziemlich reichlich im Gewebe verstreut. Bei der Färbung nach P r ö s c h e r traten sie aufs deutlichste in ihrer Metachromasie hervor. Immerhin ließ sich wegen der angewandten Formalinhärtung nur ein violetter Ton der Granula erzielen, während sie nach den eingehenden Untersuchungen U n n a s bei Alkoholhärtung eine rote Farbe annehmen. Hier und da zeigten sich kleine, teils rundliche, teils unregelmäßig begrenzte, ungefähr hirsekorngroße Herde lymphoiden Gewebes und vereinzelt Anhäufungen von Fettzellen.

Die mikroskopische Untersuchung der Nebentumoren bestätigte die Vermutung, daß es sich um Lymphknotenmetastasen handle; der Befund war insofern von dem des Haupttumors verschieden, als in den kleinen Geschwülsten Ganglienzellen und Achsenzylinder spärlicher waren und lymphoides Gewebe namentlich an der Peripherie in größerem Umfang vorlag.

Zum Schluß noch einige Worte über die Auffassung des ganzen Befundes:

An der Diagnose „Ganglioneurom“ kann wohl ebensowenig ein Zweifel bestehen wie an der Auffassung der kleinen Tumoren als Metastasen. Es fragt sich nur, ob der Haupttumor als Primärgeschwulst aufzufassen ist. Es könnte nämlich auf Grund des Befundes von lymphatischem und Fettgewebe in diesem eingewandt werden, daß auch er sich in einem Lymphknoten entwickelt habe und nur sekundärer Natur sei. Dagegen sprechen aber folgende Punkte: Nachdem der Verdacht auf Ganglioneurom entstanden war, wurden die Organe sowie die Leiche selbst noch einer genauen Untersuchung auf etwaige weitere Tumoren unterzogen — jedoch mit durchaus negativem Resultat. Zweitens wird auch in den Veröffentlichungen anderer Fälle von ganglienzellenhaltigen Nervengeschwülsten auf das Vorkommen lymphoider Herde hingewiesen, und drittens unterscheidet sich der Haupttumor von den kleinen Geschwülsten durch die Größe und die quantitativen Differenzen in der Zusammensetzung aus den einzelnen Bestandteilen.

Benecke bezeichnet es als „ganz nebensächliche Erscheinung, daß an manchen Stellen des Tumors kleine lymphadenoide Herde das Gewebe unterbrachen. Daß der Tumor in der Peripherie infiltrativ im Gewebe vorschritt, ließ sich schon daran erkennen, daß in den Randzonen, stellenweise sogar ganz von Tumorgewebe umschlossen, kleine Gruppen von Fettgewebszellen vorkamen: ebenso konnten auch lymphatische Gewebselemente von ihnen eingeschlossen werden“.

Was den Ausgangspunkt des Tumors betrifft, so ist wohl die Annahme einer Entwicklung aus einem der zahlreichen medial von der Niere liegenden sympathischen Ganglien, vielleicht aus dem Ganglion coeliacum, am ungezwungensten.

Die psychischen Störungen der Patientin mit dem Tumor des sympathischen Nervensystems in Beziehung zu bringen scheint mir nicht angängig, zumal ähnliche Beobachtungen bis jetzt nicht vorliegen. Erwähnen möchte ich aber noch, daß die Patientin von Loretz epileptisch war.

Literatur.

1. Bischoff bei Knoblauch, De Neuromate et gangliis accessoriis veris adjecto cujusvis generis casu novo atque insigni. Diss. Frankfurt 1843. S. 27 ff. (Zitiert nach Virchow.)
2. Günsburg, Die pathologische Gewebelehre, Bd. I; Leipzig, 1845, S. 43.
3. Loretz, Ein Fall von gangliösem Neurom (Gangliom). Dieses Arch. 49, S. 435. 1870.
4. Perls, Beschreibung eines wahren Neuroms des Nervus opticus. Arch. f. Ophthalm. 19, 2, S. 287. 1873.
5. Czerny, Eine Elephantiasis Arabum congen. mit plexiformem Neurom. Arch. f. klin. Chir. 17, S. 357. 1874.
6. Klebs, Beiträge zur Geschwulstlehre II. Prag. Viertelj. f. Heilk. 133, S. 1 (Fall 10, 12, 13). 1877.
7. Isidor Soyka, Über den Bau und die Stellung der multiplen Neurome. Prag. Viertelj. f. Heilkunde 135, S. 1. 1877.
8. Axel Key, Neuroganglioma verum periphericum. Hygiea 1879. Ref. in Virchow-Hirschs Jahresber. 1880, I, S. 299.
9. Weichselbaum, Ein gangliöses Neurom der Nebenniere. Dieses Arch. 85, S. 554. 1881.
10. Borst, Ein Fall von wahrem Neuroma ganglionare. Sitzb. d. phys.-mediz. Ges. zu Würzburg (28. 10. 97). Berl. Klin. Woch. 1897, Nr. 48 S. 1062. — Die Lehre von den Geschwülsten. 1902.

11. K n a u s s , Zur Kenntnis der ächten Neurome, Neuroma verum multiplex amyelinicum gangliosum. Dieses Arch. 153, S. 29. 1898. Verhandlungen des D. Naturf. Vers. in Düsseldorf 1898. II, 2, S. 16.
12. B e n e k e , Über zwei Fälle von ganglienzellenhaltigen Nervenfasergeschwülsten. Ebenda, S. 15 f. — Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. 30, S. 1. 1901.
13. C h i a r i , Kurze Mitteilung über einen Fall von ganglionärem Neurom, das von der vorderen Kreuzbeinfläche entfernt worden war. Diskussion zu B e n e k e.
14. B u s s e , Ein großes Neuroma gangliocellulare des Nervus sympathicus. Dieses Arch. Suppl. zu Bd. 151, S. 66. 1898.
15. M. B. S c h m i d t , Über ein ganglienzellenhaltiges wahres Neurom des Sympathicus. Dieses Arch. 155, S. 557. 1899.
16. B r ü c h a n o w , Zur Kenntnis der primären Nebennierengeschwülste. Prag. Zeitschr. f. Heilk. 20, S. 41. 1899.
17. H ä n e l , Beitrag zur Lehre von den aus Nervengewebe bestehenden Geschwülsten. Arch. f. Psych. 31, S. 491. 1899.
18. W i l l i a m s o n , Retroperitoneal tumour connected with the sacral plexus. Brit. med. Journ. 1899, II, S. 10.
19. G l o c k n e r , Über einen Fall von Neuroma verum gangliosum amyelinicum des Bauchsympathicus. Arch. f. Gynäk. 63, S. 200 ff. 1901.
20. K r e d e l und B e n e k e , Über Ganglioneuroma und andere Geschwülste des peripheren Nervensystems. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 67, S. 239. 1902.
21. F a b r i s , Contributo alla connoscenza dei ganglioneuromi del sistema neroososimpatico. Arch. per le sc. med. 1903. XXVII, S. 125.
22. R i b b e r t , Zwei Ganglioneurome in der Nebenniere. Geschwulstl., S. 322. 1904.
23. B e n d a , Ein Fall von Ganglioneuroma des N. vagus. Verhandl. der Dtsch. Pathol. Ges. 1904, Heft 1, S. 266.
24. O h s e , Das retroperitonäale Ganglienzellenneurom, Neuroma gangliocellulare amyelinicum. v. Brunssche Beitr. z. klin. Chir. 50, S. 667. 1906.
25. W o o d s , Ganglioneuroma des rechtsseitigen Halssympathicus. Prag. Med. Woch. 48, S. 646. 1906.
26. G l i n s k i , Ganglioneurom. Przeglad lek. 1906, Nr. 44 u. 45. Ref. Dtsch. Med. Woch. 1906, Nr. 50, S. 2044.
27. F a l k , Untersuchungen an einem wahren Ganglioneurom. Zieglers Beitr. 40, S. 601. 1907.
28. O b e r n d o r f e r , Beitrag zur Frage der Ganglioneurome. Zieglers Beitr. 41, S. 269. 1907.
29. B i e l s c h o w s k y , Darstellung der Axenzylinder peripherischer Nervenfasern. Journal für Psychologie und Neurologie Band IV, 1905, Heft 5/6.
30. V i r c h o w , Die krankhaften Geschwülste. III, 1, S. 278.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XII.

Fig. 1. Färbung nach Ramon y Cajal-Levaditi: Darstellung der Achsenzylinder.
Fig. 2. Färbung nach Pröscher: Große Ganglienzelle mit drei Kernen nebst Kernkörperchen.
Fig. 3. Färbung nach Bielschowsky: Ganglienzelle mit umspinnenden Fasern, intrazelluläre Fibrillen vortäuschend.

XIX.
Beiträge zur Entwicklung des Knochenmarks.

(Aus der Medizinischen Klinik zu Kiel.)

Von

Dr. med. Külbs,

Assistenzarzt der Klinik und Privatdocent.

In meinen Untersuchungen über die Wirkung der Arbeit auf den Organismus des Tieres beobachtete ich, daß das Knochenmark in den Röhrenknochen bei den Arbeitstieren eine fast reine, blutrote Farbe hatte, während das Mark der Kontrolltiere jedesmal mehr gelbrot aussah. Bei dem Versuch, diese Tatsache weiter zu verwerten, stieß ich in der Literatur auf die bemerkenswerte Ansicht Hellys — eines Autors, der kürzlich eine zusammenfassende Darstellung aller das Knochenmark betreffenden Arbeiten gegeben hat, —: „Ein noch wenig bearbeitetes Gebiet ist die Physiologie des Knochenmarks. Wohl kennt man die der Blutregeneration förderliche Wirkung größerer Blutentziehungen, sowie manche Leukocytose erregende Versuche; desgleichen liegen bereits Angaben über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf das Markgewebe vor, sowie auch einige Versuche über dessen biologische Reaktionen. Eine in Ansehung der therapeutischen Verwertbarkeit durchgeführte systematische Arbeit jedoch, welche ihre Stütze in Beobachtungen am Krankenbette fände, ist noch von keiner Seite durchgeführt worden, obwohl gerade die Tatsache, daß das Knochenmark bei einer großen Anzahl pathologischer Körperzustände Veränderungen zeigt, zu derartigen Versuchen ermuntern sollte.“

Durch Heranziehung der Histologie und Chemie hoffte ich einen Teil dieser Lücke auszufüllen und stellte mir die Aufgabe, jedesmal bei zwei Tieren von demselben Wurf sämtliche Knochen zu untersuchen und speziell folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie ist das chemische Verhalten des normalen Marks in den verschiedenen Knochen, d. h. wie ist in verschiedenen Lebensaltern die absolute Menge von Fettmark und spongiösem Mark, wie groß ist die Marksubstanz nach Entziehung des Wassers, wieviel Fett enthält sie und wieviel wiegt der Ascherückstand?

2. Welche Zellen findet man in den verschiedenen Knochen und in verschiedenen Lebensaltern in Ausstrichpräparaten und im Schnitt?

Meine Untersuchungsmethode war folgende:

Es wurden 2 Hunde von demselben Wurf und zwar: Neugeborene, 4 Tage, 14 Tage, 6 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr alte Tiere durch Entbluten getötet, sämtliche Knochen herausgenommen, aufgesägt gewogen, die Knochen einer Extremität für Ausstriche und anatomische Präparate benutzt, bei denen der anderen Seite das mit einem scharfen Löffel auskratzbare Mark entfernt. Das in der Mitte der Röhrenknochen befindliche weiche Mark ließ sich meistens ohne Mühe mit einem gebogenen Spatel aus der Knochenhülle entfernen. Einige Schwierigkeiten bereitete oft die Abgrenzung dieses weichen Marks vom spongiösen. Ich habe die Grenze immer in der Weise bestimmt, daß ich mit einer feinen Nadel die Resistenz prüfte und die Resistenzvermehrung mit Blei an der Knochenhülle markierte. Natürlich ist diese Absteckung der Grenze keine sehr exakte, da die feinsten spongiösen Knochenbälkchen der Übergangsstellen kaum eine Resistenzvermehrung bedeuten.

Die Auskratzung des spongiösen Marks geschah mit einem scharfen Löffel, und zwar wurde alles in der Knochenhülle liegende Mark entfernt. Es gelingt bei einiger Übung leicht, eine fast gleichmäßig dicke Knochenschale zurückzulassen. Nur bei den einjährigen Hunden ist das spongiöse Mark im proximalen Teil der Röhrenknochen teilweise verknöchert, so daß ich mich hier darauf beschränken mußte, die auskratzbaren Mengen zu entfernen. Bei den platten Knochen, die zum großen Teil nur spongiöses Mark enthalten, ging ich in derselben Weise vor, nur daß hier mit Ausnahme der Scapula nicht alles Mark, sondern nur einige Proben entfernt wurden. Das Mark der Rippen wurde nicht ausgekratzt, sondern in einem Schraubstock ausgequetscht. Der herausquellende Tropfen wurde jedesmal mit einem Holzspatel vorsichtig abgenommen, um Berührungen mit fetthaltigen Substanzen in der Umgebung zu vermeiden.

Die in Porzellantiegel eingefüllten Markmengen wurden gewogen, durch Trocknen bei 105° (mehrere Tage hindurch bis zur Gewichtskonstanz) der

Wassergehalt bestimmt, dann nach der von Rosenfeld angegebenen Methode das Fett extrahiert und schließlich der Rest bis zur Gewichtskonstanz verascht.

Die Rosenfeldsche Methode der Fettextraktion besteht in einer ½stündigen Auskochung der Stoffe in Alkohol und in einer Chloroformextraktion während 6 Stunden mit nachfolgender Wiederholung beider Prozesse. Rosenfeld glaubt, daß durch diese Methode alles, was wir von fettartiger Substanz in einem Material vermuten können, extrahiert werde und daß die Ergebnisse der Pflüger-Dormeyerschen Methode um 40 % übertroffen würden. Nach meinen Erfahrungen ist die Zeit, die Rosenfeld für seine Methode angibt, zu kurz berechnet, denn ich fand, nach einer zweimal 6stündigen Extraktion noch keine Gewichtskonstanz. Erst als ich 12 bis 14 Stunden extrahierte, um dann eine 6stündige Wiederholung folgen zu lassen, erzielte ich konstante Werte. Die Differenz mag an der Art des Materials gelegen haben, da Rosenfeld und Schlesinger die erwähnte Methode an gepulvertem Fleisch (Rindsherz- und Ochsenmuskelfleisch) erprobt haben.

Wertvoll schien mir als Grundbedingung zur Beurteilung pathologischer Vorgänge die chemische Fettbestimmung, da von Rosenfeld festgestellt ist, „daß man sich durchaus nicht auf den mikroskopischen Fettbefund verlassen kann, sondern seine Zuflucht ausschließlich zur chemischen Analyse nehmen muß". Obschon Hämoglobinbestimmungen bei reinem roten Mark vielleicht einige Grundwerte liefern können, habe ich keine gemacht, da bei meinen ersten Versuchen mit einem gemischten (teilweise rotem, teilweise gelbem) Mark sich diese als technisch undurchführbar gezeigt haben.

Bei der Bezeichnung des Marks halte ich mich gemäß Hellys Vorschlag an die einfache Beschreibung von Farbe, Konsistenz und Verbreitung.

Ich unterscheide weiches und spongiöses Mark und verstehe unter weichem das nicht durch spongiöse Knochenbälkchen gehaltene Mark. Da die Farbe zwischen rot und gelb wechselt, so wird man mit den vier Begriffen: „Weiches rotes, weiches gelbes, spongiöses rotes und spongiöses gelbes Mark" operieren müssen. Wenn das weiche rote sich später in gelbes Mark umwandelt, so bedeutet dieser Farbenunterschied zugleich eine Umwandlung in Fett und es darf wohl gestattet sein, statt von weichem gelbem Mark von reinem Fettmark zu sprechen.

Die Ausstriche des Knochenmarks habe ich nach dem Vorschlage Ehrlichs (s. b. Helly) mit Kartonstreifen gemacht. Gefärbt wurden die Präparate nach verschiedenen Methoden, hauptsächlich mit Triacid und nach Leishmann. Die Zählung der Zellen geschah auf einem verschiebbaren Objekttisch mit Ölimmersion. Es wurde jedesmal aus mehreren hundert Zellen die mittlere Prozentzahl herausgenommen.

Die Versuchstiere waren vollkommen gesunde, im Zwinger gehaltene Hunde, die mit gemischter Kost ernährt wurden und täglich mehrere Stunden Gelegenheit hatten, sich frei zu bewegen. Die Bernhardiner (vgl. Tab. I) stammen von demselben Wurf.

Was wir über die Physiologie und Chemie des Knochenmarks wissen, läßt sich kurz folgendermaßen wiedergeben:

Das Knochenmark ist die Bildungsstätte der roten Blutkörperchen. Durch Neumann und Bizzozero wurden im Jahre 1868 die kernhaltigen, roten Blutkörperchen, die man bis dahin nur beim menschlichen Embryo und bei niedern Tieren gefunden hatte, im roten Knochenmark des erwachsenen Menschen entdeckt. Beide Forscher knüpften an die Entdeckung die Vermutung, daß es sich um die Jugendformen der roten, kernlosen Blutkörperchen handele, und stellten fest, daß beim erwachsenen Menschen nur das Knochenmark diese kernhaltigen Blutkörperchen besitze und daß sich durch Verschwinden des Kerns aus den kernhaltigen kernlose rote Blutkörperchen entwickeln. Neumann zeigte später experimentell, wie bei Tieren nach Aderlässen das rote Mark die Stelle des Fettmarks einzunehmen und dadurch eine größere Menge von Blutkörperchen zur Deckung des Verlustes zu liefern bestrebt ist. Mit dieser Tatsache war freilich noch nicht festgestellt, woher die kernhaltigen stammen und auf welche Weise aus den kernhaltigen kernlose rote Blutkörperchen werden. Neumann nahm an, daß die Vorstufen der Kernhaltigen farblose Blutzellen seien, Bizzozero, daß die Ausgangsgebilde kern- und hämoglobinhaltige Zellen seien, die sich durch Mitose vermehren. Von den neuern Forschern auf diesem Gebiete sprechen sich Feuerstack und Pappenheim für die Entwicklung der roten aus farblosen Zellen aus und Pappenheim spez. nimmt die basophilen Leukocyten als Vorstufe der roten Blutkörperchen an und faßt diese Entstehungsart als hetero-plastische Neubildung auf. Vorläufig ist ein abschließendes Urteil in dieser Frage nicht gesprochen und nach meiner Ansicht auch nicht so schnell zu erwarten.

Die Umwandlung der kernhaltigen Roten in kernlose stellt man sich folgendermaßen vor: Entweder wird der Kern ausgestoßen (Rindfleisch, v. d. Stricht, Saxer), oder er verschwindet in der Zelle durch Karyolyse (Kölliker, Neumann, Israel und Pappenheim). Bei dem ersten Umwandlungsmodus nahm der Begründer dieser Anschauung (Rindfleisch) an, daß der Kern neues Plasma aufzunehmen und Hämoglobin zu bilden imstande sei und auf diese Weise ein neuer Erythroblast entstehe. Die zweite Auffassung wurde neuerdings besonders von Israel und Pappenheim bei Mäuseföten näher verfolgt und als sicher richtig hingestellt. Ehrlich spricht sich für beide Arten der Entstehung aus und glaubt, daß aus den Normoblasten durch Kernausstoßung Erythrocyten, aus den Megaloblasten durch Karyolyse Megalocyten hervorgehen.

Wie weit das rote Mark für die Bildungsstätte der weißen Blutkörperchen in Betracht kommt, hat Neumann seinerzeit nicht näher verfolgt. Er nahm an, daß außer Milz und Lymphdrüsen auch das Knochenmark sich an der Bildung der weißen Blutelemente beteilige. Ehrlich stellte auf Grund farbentechnischer Untersuchungen die Behauptung auf, daß von den beiden verschiedenen weißen Elementen die körnchenhaltigen Leukocyten nur vom Knochenmark erzeugt würden, während

die körnchenfreien Lymphocyten nur in Lymphdrüsen und Milz zu finden seien und hier gebildet würden.

Wenn auch nach dieser Ehrlichschen Einteilung die Lymphocyten als nicht zu den Knochenmarkselementen gehörig außer acht gelassen werden könnten, so muß ich sie doch erwähnen, da alle als Lymphocyten gekennzeichneten Zellen auch im Knochenmark vorkommen.

Die Lymphocyten teilt Ehrlich in große und kleine Lymphocyten ein. An der Ehrlichschen Charakterisierung der kleinen Lymphocyten nach Protoplasma und Kern hält man auch heute fest, nur haben Michaelis und Wolff darauf hingewiesen, daß bisweilen das Plasma nicht rein basophil sei, sondern violette Granula bei der Romanowsky-Färbung sichtbar gemacht werden könnten. Weniger klar sind die Ansichten über die großen Lymphocyten Ehrlichs, speziell die Trennung dieser von den großen mononukleären Leukocyten. Schon die verschiedenen Namen, die spätere Beobachter Zellen gaben, die mit der einen oder anderen Form identisch sein müssen [hypertrophische Lymphzelle (Michaelis), Markzellen (Troje), Myeloblasten (Naegeli), unreife Zellen (Grawitz)] weisen darauf hin, daß man sich über Herkunft, Färbbarkeit und Klassifizierung nicht ganz klar ist. Helly sondert von den Lymphocyten leukocytoide Lymphocyten und versteht hierunter „große mononukleäre Leukocyten mit reichlichem Protoplasma und exzentrisch gelegenem Kern". Er hält diese Gebilde für die leukocytoiden Adventitiazellen Marchands. Schwierig wird die Klassifizierung dieser Zellgruppe (speziell die Trennung von den großen mononukleären Leukocyten) oft auch deshalb, weil man nicht das gleiche Aussehen, die gleichmäßige Färbbarkeit aller Zellen verlangen kann und „wir mit einem gewissen Spielraum rechnen müssen, innerhalb dessen kleine Unterschiede vorkommen können" (Helly).

Türk glaubt, daß es bei einiger Übung nicht schwer ist, die Lymphocyten von den großen mononukleären Leukocyten zu trennen. Er stützt sich hauptsächlich auf das Verhalten des Kerns.

Die Übergangsformen führe ich nicht als gesonderte Zellklasse, sondern reihe sie unter die mononukleären Leukocyten ein. Nach den mit besonderen Methoden im Plasma färbbaren Granulationen teilte Ehrlich die granulierten Leukocyten in fünf verschiedene Gruppen (α—ε-Granulationen). Nachdem sich herausgestellt hat, daß α- und β-Granula jedenfalls identische Gebilde sind und daß die δ-Granula keine echten Granulationen, sondern geringe Plasmastrukturveränderungen bedeuten, beschränkt man sich jetzt auf azidophile, basophile und neutrophile Granula. Berücksichtigt man daneben die Kernform, so bleiben sechs verschiedene Arten von Leukocyten übrig: einkernige Neutrophile (Myelocyten Ehrlich), Eosinophile und Basophile, und polymorphkernige Neutrophile, Eosinophile und Basophile (letztere als Mastzellen bezeichnet). Neben diesen Zellformen kennt man heute noch den Begriff Plasmazellen und versteht darunter einkernige (selten mehrkernige), stark basophile ungranulierte Zellen, die jedenfalls von lymphatischen Elementen abstammen, im Blut (Pappenheim) und regelmäßig im Knochenmark vorkommen.

Von verschiedener Seite (Pappenheim, Hoffmann) werden diesen Plasmazellen angereiht, mit ihnen verwandt oder identisch bezeichnet die sog. Türkschen Reizungsformen, Zellen, die sich Farbstoffen gegenüber ähnlich verhalten wie die Plasmazellen, nur größer sind. Türk reiht diese Formen unter die „mangelhaft differenzierten Markelemente leukocytären Charakters“ ein.

Noch zu erwähnen hätte ich die Riesenzellen oder Megakaryocyten (Howell), sehr große, bei verschiedenen Tieren verschieden geformte Zellen mit einem gelappten Kern, die oft Zelleinschlüsse (rote Blutkörperchen) enthalten.

Bei der Betrachtung dieser vielen verschiedenen Blutelemente drängt sich unwillkürlich die Frage auf, ob es nicht möglich ist, Übergänge von der einen Zelle zur anderen zu finden und alle auf eine gemeinsame Stammzelle zurückzuführen. Dieser verführerische Gedanke hat viele Autoren veranlaßt, eine schematische Darstellung zu geben, wie sie sich die Entwicklung vorstellen. Wie aus den Schemen hervorgeht, ist in dieser Frage vorläufig ein einheitlicher Standpunkt sicher nicht zu erreichen. Auch die Studien des embryonalen Knochenmarks haben keine Lösung der Frage herbeiführen können, sie haben gezeigt, daß frühzeitig eine Trennung der roten und weißen Blutkörperchen stattfindet und bereits im fünften Monat alle Zellen vorhanden sind, wie im postembryonalen Stadium (Engel).

Die erwähnten Blutelemente hat Helly nun nach dem Orte, an dem ihre Hauptmasse am regelmäßigsten und zahlreichsten gebildet wird, eingeteilt in spezifische und nicht spezifische Knochenmarkselemente, nach folgendem Schema:

Spezifische Knochenmarkselemente:

1. Rote Blutkörperchen und deren Vorstufen.
2. Leukocyten und deren Vorstufen, und zwar
   a) α- bzw. eosinophil s. azidophil, grobgranulierte Zellen;
   b) ε- bzw. neutrophil s. feingranulierte Zellen beim Menschen oder β- bzw. amphophil granulierte Zellen an ihrer Stelle bei Tieren;
   c) γ- bzw. basophil granulierte s. Mastzellen.
3. Riesenzellen s. Megakaryocyten.

Hierzu gesellen sich nun folgende:

Nicht spezifische Knochenmarkselemente:

1. kleine Lymphocyten,
2. große Lymphocyten,
3. leukocytoide Lymphocyten s. große mononukleäre Leukocyten,
4. Plasmazellen (Türksche Reizungsformen),
5. blutkörperchen- und pigmenthaltige Zellen, zum Teil identisch mit 3., zum Teil endotheliale und retikuläre Elemente,
6. Osteoblasten und Osteoklasten s. Myeloplaxen, bloß äußerlich mit dem Knochenmark topographisch vergesellschaftet.

Über das prozentuale Vorkommen der verschiedenen Zellen sind in der Literatur bislang nur vereinzelte Angaben gemacht. Pappenheim hat sich speziell mit dem embryonalen und jugendlichen Mark beschäftigt. Er untersuchte die Femurdiaphyse von Kaninchenembryonen, neugeborenen und 12 Tage alten Tieren, das Rippenmark eines halbjährigen Kaninchens und eines vierwöchigen Hundes und begründete nach seinen Hauptergebnissen das oben erwähnte System. Auf die Ergebnisse Hammars und Horvitz', die nur embryonales Knochenmark zum Gegenstand anatomisch-physiologischer Studien gemacht haben, will ich hier nicht eingehen, da es mir nur auf vergleichende physiologische Untersuchungen postembryonalen Stadiums ankommt. Jones stellte einander gegenüber das prozentuale Verhältnis der verschiedenen Knochenmarkselemente eines neugeborenen Kindes, eines Mannes, eines Kaninchens und eines Hundes; seine Tabelle lautet:

	Gigeant Cells	Lymphoid Cells	Coarse Oxyphile Cells	Neutro-phile	Amphi-phile	Coarse Basophile	finephile	Poly-morph nuclear	Nucleated red Cells
Man healthy	0,2	50,2	3,3	10,2	—	—	0,2	6,7	8,2
Newborninfant	1,5	70,7	6,7	39,3	—	—	—	10,7	57,25
Rabbit	0,3	55,6	—	32,8	0,9	0,6	2,1	7,2	10,0
Dog	0,16	45,8	2,0	22,6	0,16	0,16	0,66	29,9	22,0

Roger und Josué haben ausgedehntere chemische und histologische Untersuchungen über das Knochenmark bei Kaninchen gemacht, hauptsächlich die chemischen Veränderungen des Marks bei Infektionen und Vergiftungen betreffend. In Vorversuchen haben sie vier normale Kaninchen verschiedenen Alters untersucht und gefunden, daß bei jungen Tieren die Zellelemente reichlicher sind wie bei älteren, daß bei Infektionen und Vergiftungen aber das zellarme Mark mit einer Vermehrung der Myelocyten, speziell der neutrophilen, reagiert.

Einschlägige Arbeiten über Zellelemente sind also gering. Was über das chemische Verhalten der Marksubstanz bekannt ist, ist folgendes:

Wir wissen, daß Hypoxanthin im Knochenmark (Salkowsky bei Leukämie, Heymann in Knochen gesunder Kälber) vorkommt. Milchsäure fand G. Salomon in dem Knochenmark Leukämischer. Eisenreaktion (Ferrozyankalium-Salzsäure, Schwefelammonium-Reaktion) bekamen Nasse und Quincke. Nasse betont die starke Reaktion des Rippenmarks älterer Pferde und Menschen; bei Hunden fand er die Reaktion außerordentlich wechselnd, nicht immer abhängig vom Alter der Tiere, oft bei jungen Tieren schon sehr reichlich. Quincke betont das reichlichere Vorkommen Fe-haltiger Körner im roten Mark (Sternum und kurze Knochen), sah die Reaktion in der

Peripherie reichlicher als im Zentrum und konnte eine außerordentliche Vermehrung durch Transfusion erzielen. Fleischer wies den Bence Jonesschen Eiweißkörper nach im Mark von Rindern, Pferden und Menschen, nachdem kurz vorher Virchow eine ähnliche Reaktion bei osteomalacischem Knochenmark gesehen hatte.

Quantitative Bestimmungen von Mohr ergaben für das Fettmark des Rindes einen Gehalt von 63 % Ölsäure, 22 % Palmitinsäure und 9 % Stearinsäure; flüchtige Fettsäuren waren nicht vorhanden.

Forrest fand im Mark von Kaninchenfemur und Pferderippen Albumin, Globulin und Nukleoalbumin; Proteosen oder Peptone waren nicht nachweisbar. Hutchinson und Macleod untersuchten das rote Mark der Pferderippe und fanden 32,6 % feste Stoffe, davon 11,6 % Eiweiß, 17,9 % Fett und 3 % Salze.

Die erwähnten Autoren Roger und Josué machten Fett-, Wasser- und Eiweißbestimmungen bei vier Kaninchen verschiedener Größe und fanden

bei	einem	Tier	von	960	Gramm	75%	Wasser	11%	Fett	10%	Eiweiß
„	„	„	„	1830	„	51 „	„	32 „	„	4 „	„
„	„	„	„	2305	„	31 „	„	50 „	„	3 „	„
„	„	„	„	2880	„	34 „	„	50 „	„	4 „	„

Über die Umwandlung des roten Marks in Fettmark konnte ich präzisere Angaben in den mir zugänglichen physiologischen und pathologischen Lehrbüchern nicht finden. Man scheint allgemein anzunehmen, daß diese Umwandlung in den Wachstumsjahren vor sich geht und bezieht sich dabei meistens auf Angaben Neumanns, der ein Gesetz über die Verbreitung des gelben und roten Markes in den Extremitätenknochen im Jahre 1882 aufstellte. Nach Neumann besteht bei erwachsenen Personen der normale Zustand darin, „daß entweder sämtliche kleineren und größeren Knochen der Extremitäten ausschließlich gelbes Mark enthalten, oder daß die Anwesenheit eines roten lymphoiden Markes sich auf die oberen Teile der Oberarm- und Oberschenkelbeine (obere Epiphyse und ein kleinerer oder größerer Abschnitt der anstoßenden Diaphyse) beschränkt, während die untere Hälfte der genannten Knochen und die übrigen weiter peripherisch gelegenen Teile der Extremitäten überall gelbes Mark enthalten". Die Substitution des ursprünglichen fötalen Marks durch Fettmark geschieht nach Neumanns Ansicht jedenfalls bereits in einem frühen Alter, und zwar so, „daß dieselbe von den Spitzen der Extremitäten ausgehend allmählich gegen den Rumpf vorrückt". Ähnlich lautende Angaben ohne näheres Eingehen auf Zeit und Ort fand ich auch in den tierphysiologischen Lehrbüchern, so unter anderen bei Ostertag: „Rotes Knochenmark findet sich bei ungeborenen und neugeborenen Tieren in sämtlichen Knochen. In den mit einer Markhöhle ausgestatteten Röhrenknochen der Extremitäten schwindet das rote Mark in der Markhöhle nach der Geburt, um dem weißen oder gelben Fettmark Platz zu machen. Das rote Knochenmark persistiert aber in allen übrigen Knochen, so in den Knochen des Schädels, des Rumpfes (Wirbelsäule, Rippen, Brustbeine, Becken) sowie an den Schulter-

blättern." Daß bereits bei der Geburt im menschlichen Knochenmark spärliche Fettzellen vorhanden sind, haben histologische Untersuchungen von Löwe, Kölliker und Flemming nachgewiesen. Brüning, der vor kurzem sich mit dem zeitlichen Auftreten von Fettzellen im Knochenmark beschäftigt hat, kommt zu dem Schluß, daß man die Umwandlung des splenoiden (roten) Markes in Fettmark in ihren ersten Anfängen ungefähr zur Zeit der Geburt finden kann, in einzelnen Fällen wieder schon geraume Zeit vor der Geburt. Er fand das Fett in den Knochen des Rumpfes und Kopfes nur in Spuren, in den Extremitätenknochen zuerst in den am meisten distal gelegenen Partien, vorwiegend splenoides Mark in den ersten drei Lebensjahren, in seltenen Fällen reines Fettmark. Da Brüning seine Untersuchungen an Kindern sowohl im guten Ernährungszustand wie mit hochgradigem Marasmus machte, kommen die Resultate nicht unbedingt als Unterlagen für physiologische Verhältnisse in Betracht.

Die am nächsten liegende Frage, wieviel Mark enthalten die verschiedenen Knochen im verschiedenen Alter und wie ist das Verhältnis vom weichen bzw. Fettmark zum spongiösen, hat niemand berührt.

Da das Knochensystem und besonders das Mark eine wesentliche Stellung im Organismus des Säugetiers einnimmt, schien es mir wertvoll, chemische und Gewichtsgrundlagen zu schaffen und in einer kontinuierlichen Reihe bei größeren Tieren die Entwicklung des Marks zu verfolgen.

Nach meinen Untersuchungen, die sich, wie erwähnt, auf das Mark sämtlicher Knochen erstrecken, soweit dieses technisch möglich war, komme ich zu folgendem Resultat:

1. Die Menge des gesamten Marks ist in den ersten Lebenstagen bei Hunden sehr gering. Es handelt sich auch bei Tieren größerer Rasse nur um Bruchteile eines Gramms in den einzelnen Röhrenknochen. Da auch das Mark der platten Knochen sehr wenig entwickelt ist, habe ich von einer nähern chemischen Untersuchung dieser abgesehen. Die Knochen enthalten ein rotes spongiöses Mark, das in Becken und Scapula spärliche Mengen eines weichen roten Marks einschließt. Das Rippenmark ist hellrot und leicht ausquetschbar, ausgequetscht ist es flüssig. Das weiche Mark der Röhrenknochen ist von dunkelroter Farbe, sehr weich, nicht flüssig; das spongiöse Mark ist von teigiger Konsistenz und sehr leicht aus der Knochenhülle ausschälbar. Spongiöses und weiches Mark zu trennen, ist des geringen Gesamtwerts wegen nicht möglich.

Die Menge des Marks hat bei den 14 tägigen Hunden schon ziemlich wesentlich zugenommen. Der Charakter ändert sich makroskopisch nicht. Bei den 6 wöchigen Hunden steigen weiterhin die Gewichte der auskratzbaren Marksubstanzen. Es gelingt leicht, das weiche Mark von dem spongiösen zu trennen. Das weiche Mark der Röhrenknochen hat eine dunkelrote Farbe, eine fast flüssige Konsistenz; das spongiöse Mark ist intensiv rot, weich und leicht auszukratzen, Scapula, Sternum, Becken und Wirbelsäule zeigen ein rötlich gefärbtes spongiöses Mark in relativ mäßiger Menge. Das Epiphysenmark ist hellrot, spongiös und noch so spärlich entwickelt, daß eine Mitberücksichtigung bei der Gesamtmenge sich nicht lohnt.

Eine wesentliche Zunahme der absoluten Markmengen bieten die 3 Monate alten Hunde. Das weiche Mark der Röhrenknochen hat eine gelblichrötliche Farbe, in der Mitte mehr reingelb, peripher leicht gelblichrot gesprenkelt; das spongiöse Mark ist hellrosa gefärbt, gut auskratzbar, distal weicher und heller wie proximal. In den Epiphysen, speziell in denen des Femur und Humerus, hat sich jetzt ein weißgelbes, spongiöses Mark in relativ reichlicher Menge entwickelt. Ich habe dieses bei der Gesamtmarkmenge nicht mit in Betracht gezogen, da bei den vorigen und späteren Versuchen es technische Schwierigkeiten hatte, dieses Epiphysenmark vollkommen auszukratzen. Um aber wenigstens einige Anhaltspunkte dafür zu geben, sind die auskratzbaren Markmengen in die Tabelle mitaufgenommen.

Das Rippenmark, bislang tief dunkelrot und von fast flüssiger Konsistenz, hat bei diesem Versuchstier eine mehr zähe Konsistenz und braunrote Farbe. Scapula, Sternum und Wirbelsäule (mit Ausnahme der Schwanzwirbelsäule) enthalten ein rotgelbes, spongiöses Mark, der Schädel und das Becken an der Symphyse ein fast reingelbes, spongiöses Mark. In der Umgebung der Pfanne hat das Becken reines Fettmark. Die Metatarsalknochen und Phalangen, die in den vorigen Versuchen dunkelrote weiche Marksubstanzen enthielten, zeigen jetzt weiches, gelbes Mark.

Bei diesen beiden 3 Monate alten Hunden fällt auf, daß der weibliche Hund weniger Mark in den Röhrenknochen hat als der männliche: sowohl absolut wie im Verhältnis zum Gesamtknochengewicht der Röhrenknochen. Diese Tatsache

wiederholt sich im nächsten Versuch, auch hier ist die Gesamtmarkmenge des weiblichen Tieres geringer, sogar absolut geringer als beim 3 Monate alten männlichen Tier.

Das 1 Jahr alte Männchen hat, wenn man die Altersdifferenzen in Betracht zieht, absolut nur ein unwesentliches Plus an Marksubstanz. Das weiche Mark in den Röhrenknochen ist jetzt reingelb, in der Mitte von fast flüssiger Konsistenz und zeigt ganz vereinzelt, zumeist in der Peripherie, stecknadelkopfgroße rötliche Inseln. Das spongiöse Mark ist hellrötlich bis weißgelb, zumeist proximal mehr rot und trocken, distal mehr weiß und fettig, hier besser auskratzbar wie proximal. In Scapula, Sternum und oberer Wirbelsäule findet man hellrotes spongiöses, etwas trockenes Mark; das Mark des Schädels ist spongiös und reingelb, das des Beckens in der Nähe der Pfanne reines Fettmark: gelb und weich, im übrigen gelblich und spongiös. Das Rippenmark ist tief dunkelrot, von einer auffällig gelatinösen Konsistenz.

Auf der Tabelle I sieht man die Gesamtmenge des in den Röhrenknochen enthaltenen Marks, das Verhältnis vom Knochengewicht zum Markgewicht im Prozent zum Körpergewicht. Die Verhältniszahlen vom Knochen- zum Markgewicht geben an, daß das Mark bei den 3 Monate alten Hunden am meisten entwickelt ist und daß bei den einjährigen Tieren geringe Substanzmengen vorliegen, sogar geringere wie bei Neugeborenen. Prozentual zum Körpergewicht nimmt das Mark in den Röhrenknochen bis zu den 3 Monate alten Tieren ebenfalls zu (fast um das Doppelte), bei den einjährigen Tieren wieder ab.

Die Markmengen in den einzelnen Knochen sind besonders bei den ersten Tieren einigen im Bereiche der technischen Fehlerquellen liegenden Schwankungen unterworfen. Die größten Substanzmengen liefert zumeist der Humerus, oft das Femur, die geringsten Radius plus Ulna. Die Unterschiede in den Markmengen bei gleichaltrigen Tieren erklären sich teilweise aus dem verschiedenen Geschlecht, im Versuch 7 und 8 daraus, daß der eine Hund 7 in seiner Skelettanlage schwächer war wie sein gleichaltriger Bruder.

Das weiche rote bzw. gelbe Mark füllt im Verhältnis zum spongiösen natürlich nur einen Teil der Markhöhle aus und ist ziemlich reichlich in Radius plus Ulna, geringer in Femur und Humerus entwickelt. Die relativen Gewichtsmengen sind bei den einjährigen Tieren

Tabelle I. Röhrenknochen

Versuch Nr.	Neugeborener I und II		4 Tage III und IV		14 Tage V und VI		6 VII	
	Knochen	Mark	Knochen	Mark	Knochen	Mark	Knoch.	Mark
Femur:								
weiches Mark	4,41 g	0,49	5,83	0,72	14,61	0,10	19,2	1,96
spong. Mark						1,41		
Tibia:								
weiches Mark	2,64 „	0,33	3,46	0,35	9,52	1,05	14,7	1,49
spong. Mark								
Humerus:								
weiches Mark	4,88 „	0,59	6,36	0,99	15,65	0,14	20,5	2,13
spong. Mark						2,08		
Radius und Ulna:								
weiches Mark	3,60 „	0,41	6,48	0,55	14,89	0,16	16,0	1,97
spong. Mark						1,41		
Summa	15,53 g	1,82	22,13	2,61	54,67	6,35	*70,4*	*7,55*
bezw.	*7,76 „*	*0,91*	*11,06*	*1,30*	*27,33*	*3,17*		
Mark: Knochen:	*1 : 8,5*		*1 : 8,5*		*1 : 8,8*		*1 : 9,2*	
Knochen in %, Mark in % z. Körpergew.	1,331 %	0,156	1,542	0,167	1,580	0,1836	2,28	0,24
Körpergewicht	597 g	570	765	791	1748	1710	3080	
Geschlecht	m.	m.	m.	m.	m.	m.	m.	
Rasse	Bernhardiner						Jagd	

und Knochenmark.

Wochen VIII		3 Monate IX		X		1 Jahr XI		XII	
Knochen	Mark	Knochen	Mark	Knochen	Mark	Knochen	Mark	Knochen	Mark
22,0	0,69	48	1,44	42	0,90	125	1,77	132	3,64
	1,91		6,24		5,38		6,42		8,94
18,0	0,42	35	1,13	30	0,54	110	1,45	116	2,36
	1,41		4,90		3,55		3,53		3,26
24,0	0,34	46,5	0,60	40	0,38	119	1,69	127	2,43
	2,36		6,84		5,86		5,46		8,27
20,0	0,60	43,5	1,06	38	0,87	99	2,00	106	2,57
	2,13		3,38		2,53		1,55		3,39
84,0	*9,86*	*173*	*25,59*	*150*	*20,91*	*453*	*23,87*	*481*	*34,82*
1 : 8,5		*1 : 6,5*		*1 : 7,4*		*1 : 16,5*		*1 : 13,5*	
2,21	0,264	2,043	0,302	1,973	0,263	1,887	0,094	1,9632	0.142
3800 m.		8467 m.		7600 w.		24000 w.		24500 m.	
hund		Bernhardiner				Tigerdoggen			

doppelt so groß wie bei den 3 Monate alten. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß sich der Charakter des Marks, speziell der Fettgehalt, in dieser Zeit wesentlich verändert.

Während bei den jüngeren Tieren das weiche Mark ungefähr die Mitte der Röhrenknochen einnimmt, sah ich bei den einjährigen das Fettmark im Femur mehr proximal, im Humerus und Tibia mehr distal gelegen. Das weiche Mark des Beckens liegt zum großen Teile oberhalb der Pfanne in dem Os ilium eingebettet.

2. Der Wassergehalt der Marksubstanzen zeigt (vgl. Tabelle II) in den ersten Versuchen ziemlich konstante Verhältnisse. In den Röhrenknochen nimmt er bei den 3 Monate alten Tieren etwas, bei den einjährigen Tieren um 50 % und mehr ab. Das Mark der platten Knochen ergibt ebenfalls eine wenn auch geringe Abnahme, der Wassergehalt in diesen Knochen entspricht im allgemeinen ungefähr dem des spongiösen Marks der Röhrenknochen. Das weiche Röhrenmark hat nur einen ganz geringen Wassergehalt, der oft — nicht immer — beim roten Mark relativ (d. h. im Verhältnis zum Gesamtwassergehalt des Knochens) geringer ist wie beim Fettmark.

3. Mehr Interesse wie die erwähnten Werte hatte für mich die Bestimmung des Fettgehalts (vgl. Tabelle III und IV), speziell die Änderung der extrahierbaren Fettmenge in dem Stadium, in dem ein wesentlicher Unterschied in der Farbe des Marks sich ergeben würde. Ich hoffte sehr verschiedene Werte zu finden, um diese der chemischen Analyse experimentell erzeugter Veränderungen zugrunde zu legen. In den ersten Versuchen zeigt das Fett nicht unbeträchtliche Schwankungen, die offenbar durch die geringen absoluten Substanzmengen bedingt sind. Aber sicher ist der Fettgehalt wesentlich höher als der des Blutes. Eine beträchtliche Zunahme an Fett macht sich bei den 3 Monate alten Tieren bemerkbar: auf die gesamte Menge des auskratzbaren Marks bezogen, schwankt der Fettgehalt in den Röhrenknochen um

10 bis 15 %;

bezogen auf die Einzelgewichte von weichem und spongiösem Mark finden sich

beim weichen Mark 36 %,
beim spongiösen 10 %.

Ungefähr die doppelte Menge extrahierbaren Fettes geben die einjährigen Hunde,

etwa 50 % berechnet auf die gesamte auskratzbare Masse;

bei Berücksichtigung der Einzelgewichte:

beim weichen Mark 70 %,

beim spongiösen 40 %.

Der Fettgehalt der platten Knochen nimmt ebenfalls ziemlich gleichmäßig zu, beträgt durchschnittlich aber nur 15 bis 20 %. Der Fettgehalt des Rippenmarks, das in den ersten Versuchen ungefähr dieselben Werte zeigte wie das weiche Mark der Röhrenknochen, nimmt besonders bei den einjährigen Tieren erheblich zu: auf 23 %.

4. Die fettfreie Substanz (vgl. Tabelle V) zeigt eine geringe, kontinuierliche Abnahme. Eine nähere Analyse der in dieser Substanz enthaltenen Körper habe ich vorläufig noch nicht vorgenommen. Die in dem weichen Mark enthaltene Menge ist natürlich wesentlich geringer wie der fettfreie Rückstand des spongiösen Marks. Ziemlich konstante Werte gibt die extrahierte Substanz des Rippenmarks, sie beträgt durchschnittlich etwa 12 %. Die platten Knochen zeigen ebenfalls nur unwesentliche Differenzen in den verschiedenen Lebensaltern, bei ihnen ist der fettfreie Rückstand etwa 30 %.

5. Der nach der Veraschung übrigbleibende Rückstand (vgl. Tabelle III) ist durchschnittlich bei den jüngeren Tieren in den Röhrenknochen größer wie bei den älteren. Wesentliche Unterschiede zeigt der Ascherückstand des weichen Marks im Verhältnis zum spongiösen Mark. Er nimmt beim weichen roten Mark meistens weniger wie 1 % ein zu 15 bis 20 % beim spongiösen roten Mark; beim Fettmark etwa 1 bis 2 % zu 9 bis 10 % beim spongiösen. Beim Rippenmark sind 0,8 bis 1,4 % die durchschnittlichen Werte.

Wenn ich diesen Ascherückstand — der übrigens bei der spongiösen Substanz sehr reichlich und hellgrau ist und oft noch deutlich die zarten Knochenbälkchen erkennen läßt, während er beim roten oder gelben weichen Mark nur Spuren einer grünlichweißen festen Masse zeigt — mit Schwefelammonium behandelte, so traten folgende Reaktionen auf:

Das weiche Mark der Röhrenknochen zeigt bis zu den 3 Monate alten Tieren eine Spur Grünfärbung, stets am stärksten in Radius und Ulna; die spongiöse Substanz — keine Reaktion. Von den platten Knochen (Schädel, Sternum, Becken, Wirbel usw.) gibt die Scapula ein geringes positives Resultat, die Rippe aber eine außerordentlich starke Reaktion, die bei allen Tieren die Reaktion des Blutrückstandes weit übertrifft. Auch bei den einjährigen Tieren läßt sich diese intensive Grünfärbung des Rippenrückstandes in derselben Weise auslösen, obschon bei diesen Hunden in den übrigen Knochen, speziell im weichen Mark der Röhrenknochen, kein Eisen mehr nachweisbar ist.

Die zum Vergleich bei jedem Versuchstier entnommenen Blutproben wurden in derselben Weise behandelt wie die Marksubstanzen. Es zeigte sich ein ziemlich konstantes Verhalten von Wasser, fettfreier Substanz und Asche. Der Fettgehalt macht einige Schwankungen, deren Ursache wohl teilweise in technischen Fehlerquellen liegt. Nimmt man, um einen Anhaltspunkt zu haben, die Mittelzahl und vergleicht diese mit dem Fettgehalt des weichen roten Marks in den Röhrenknochen bzw. der Rippe, so haben selbst die 14 tägigen Tiere ungefähr die zwanzigfache Menge Fett in ihrem weichen roten Mark gegenüber dem Fett des Blutes.

Die erwähnten Resultate sind nicht ganz einwandsfrei, da ich notwendigerweise beim spongiösen Mark jedesmal eine große nicht abzuschätzende Menge von Knochensubstanz mit in die Untersuchung ziehen mußte. Es kommen hierbei in Betracht sowohl die Knochenbälkchen der spongiösen Substanz wie (besonders bei starkem Auskratzen) Teile der Knochenhülle. Zwar ist durch die größere oder geringere Menge von Asche eine gewisse Kontrolle gegeben, ob ich reines weiches oder spongiöses Mark habe; aber ich weiß im Zweifelfalle nicht, welche Zahl die richtigere ist, da andere Grundwerte und Vergleichsobjekte nicht vorliegen. Eine technische Fehlerquelle kann dann in dem Aufsägen der Knochen gefunden werden. Hierdurch geht immer eine geringe Menge Knochen — und auch Marksubstanz (bei großen Röhrenknochen etwa 1 bis 3 g) verloren. Da bei den jüngeren Tieren ein Eröffnen mit dem Messer genügt, sind dadurch weitere Unterschiede geschaffen. Bei der Weiterverarbeitung des Materials kommen — glaube ich — gröbere technische Fehler nicht in Betracht.

Auf die *Ergebnisse der Blutpräparate* möchte ich hier nur kurz eingehen. Ich will diese Frage, deren Einzelheiten sehr interessant sind, aber bei einer ausführlicheren Darstellung viel Raum einnehmen, zugleich mit den histologischen Präparaten an andrer Stelle näher abhandeln.

In den Markausstrichen der *jüngeren Tiere* fand ich (Technik s. S. 423) rote Blutkörperchen und Leukocyten ungefähr zu gleichen Teilen, spärliche Lymphocyten (unter 1 %) und spärliche Riesenzellen. Von den roten Blutkörperchen kam der dritte Teil und mehr auf kernhaltige Rote, die Leukocyten wurden in der überwiegenden Mehrzahl von einkernigen und zwar hauptsächlich einkernigen Neutrophilen gebildet. Durchschnittlich fanden sich in den Röhrenknochen etwas mehr Neutrophile als in den platten Knochen. Die Ausstriche des weichen Marks und des spongiösen gaben oft die gleichen Prozentsätze gleicher Zellformen; oft in der spongiösen Substanz etwas weniger rote, etwas mehr einkernige weiße. Eosinophile Zellen waren durchschnittlich in Mengen von 3 bis 7 % da, vorwiegend eosinophile Einkernige, in den Röhrenknochen durchschnittlich etwas mehr wie in den platten Knochen.

Bei den *3 Monate alten* Tieren fanden sich durchschnittlich mehr Leukocyten als rote Elemente. Das Verhältnis der kernhaltigen Roten zur Gesamtzahl der Roten war nicht wesentlich verschoben. Die Leukocyten bestanden zur Hälfte aus einkernigen, zur Hälfte aus polymorphkernigen; oft war das Verhältnis $\frac{2}{3}$ zu $\frac{1}{3}$. Unter den einkernigen wie polymorphkernigen fanden sich hauptsächlich Neutrophile. Zwischen den Röhrenknochen und platten Knochen bestand ein konstanter Unterschied insofern, als sich in den platten Knochen weniger polymorphkernige Elemente fanden. In allen Knochen war bei diesen Tieren die Zahl der Lymphocyten etwas vermehrt, der Prozentgehalt der Eosinophilen aber nicht wesentlich geändert. In den platten Knochen der *einjährigen Tiere* waren die Zellelemente in derselben Weise angeordnet wie bei den dreimonatigen. Das Fettmark der Röhrenknochen gab — in Ausstrichen von der Mitte genommen — nur ganz vereinzelte Zellen, zumeist Erythrocyten und einkernige Neutrophile. Bei Ausstrichen von den Seitenpartien des weichen Marks sah man spärliche rote Blutkörperchen — unter diesen vereinzelt kern-

haltige Rote —, vorwiegend aber Leukocyten (bis zu 80%) — darunter über die Hälfte einkernige Neutrophile. Das spongiöse Mark hatte distal Rote und Leukocyten zu gleichen Teilen, unter den letzteren oft mehr polymorphkernige; proximal etwas mehr Rote und von den Leukocyten oft weniger polymorphkernige wie einkernige.

Es stehen also in den ersten Lebenswochen im Vordergrunde des Blutbildes die sehr reichlichen roten Blutkörperchen und unter diesen wieder die relativ zahlreichen kernhaltigen Roten. Die Hauptmenge der Leukocyten wird von einkernigen neutrophilen Zellen geliefert, Lymphocyten sind außerordentlich spärlich. Später treten die Roten — besonders die kernhaltigen Roten — zurück, es vermehren sich ziemlich stark die polymorphkernigen Leukocyten. Im weichen gelben Mark (Fettmark) sind nur vereinzelte Zellen in den Seitenpartien nachweisbar.

Wenn ich die Anschauungen berücksichtige, die bislang über die Entwicklung des Knochenmarks geherrscht haben, und auf die früheren Zellstudien und chemischen Untersuchungen nochmals kurz eingehe, sie mit den meinen vergleichend, gelange ich zu folgendem Ergebnis:

Das von Neumann aufgestellte Gesetz finde ich auch bei meinen Versuchstieren bestätigt. Die Anschauung, daß das rote Knochenmark in allen Knochen außer denen der Extremitäten persistiere, ist bei meinen Versuchstieren nicht zutreffend, da Schädel, Becken und die untere Wirbelsäule bereits bei 3 Monate alten Hunden ein gelbes spongiöses Mark gezeigt haben. Die einwandfreiesten Unterlagen geben die Fettbestimmungen, die in den erwähnten Knochen ziemlich hohe Prozente von Fett bieten. Diese Fettbestimmungen zeigen auch (insbesondere ihr Vergleich mit dem Fettgehalt des Blutes), daß die neugeborenen und wenige Tage alten Tiere bereits wesentliche Mengen von Fett im weichen und spongiösen Mark der Röhrenknochen enthalten. Die teilweise auf mikroskopischen Befunden fußende Anschauung über den Fettgehalt des Knochenmarks, die allerdings bereits durch Rogers chemische Analysen gestützt sind, bestehen also zu Recht. Der von Forrest im Rippenmark der Pferde gefundene Prozentgehalt an Fett entspricht ungefähr den von mir bei einjährigen Tieren in den Rippen gefundenen Werten. Die Eisen-

reaktionen, die nur als Nebenbefunde gelten sollen, geben in jedem Alter auffällig starke Reaktion des Rippenmarks, bei jugendlichen Tieren eine mäßige Grünfärbung des weichen roten Marks. Es decken sich auch diese Ergebnisse mit denen der früheren Untersucher, insbesondere mit der von Quincke hervorgehobenen Tatsache, daß die eisenhaltigen Körner im roten Mark reichlicher sind wie im gelben. Die Veränderung der Zellelemente aller Knochen im verschiedenen Lebensalter habe ich nirgends erwähnt gefunden. Überrascht hat mich das auffällige Übereinstimmen der Zellen in den platten Knochen desselben Tieres und die geringen Unterschiede im Zellgehalt beim weichen roten und spongiösen roten Mark. Auf geringe Differenzen in Ausstrichen von Sternum und Rippen will ich hier nicht näher eingehen. Die Tatsache, daß bei älteren Tieren die Roten und speziell die kernhaltigen Roten an Zahl sehr herabsinken, daß die Polymorphkernigen sich relativ vermehren, deckt sich mit den erwähnten Einzelergebnissen Jones' und Rogers.

Kurz zusammengefaßt sind die Ergebnisse folgende: Die ersten Versuchstiere bis zum Alter von 6 Wochen haben in allen Knochen ein rot aussehendes Mark, weiches Mark in der Mitte der Röhrenknochen (ebenso in Talus, Calcaneus, Metatarsalknochen, Phalangen) in Scapula und Becken. Der Wassergehalt beträgt beim

weichen Mark 13 %,
spongiösen Mark 53 %,

der Fettgehalt beim

weichen Mark 1 %,
spongiösen Mark 3,0 % (Mittelzahlen).

Das Aussehen des Marks ändert sich sehr bei den 3 Monate alten Tieren. Das weiche Mark der Röhrenknochen ist zentral gelb gefärbt (Fettmark), peripher gelblichrot; das spongiöse Mark gelblichrot, distal mehr gelb, proximal mehr rot. Weiches gelbes Mark fassen außer den Röhrenknochen (Metatarsalknochen, Phalangen) das Becken, die Fuß- und Handwurzelknochen, spongiöses mehr gelbes Mark der Schädel und die Schwanzwirbelsäule.

Der Wassergehalt hat abgenommen, der des

weichen auf 5 %,
spongiösen Marks auf 50 %.

Der Fettgehalt hat zugenommen, und zwar beim
weichen auf 5 %,
spongiösen Mark auf 50 %,
bezogen auf das Gewicht der Einzelsubstanzen beim
weichen auf 36 %,
spongiösen Mark auf 10 % (Mittelzahlen).

Der Fettgehalt der platten Knochen beträgt 10 bis 20 %. Nur wenig an Fett zugenommen hat das Rippenmark.

Ein reines gelbes weiches Mark bieten die einjährigen Tiere in den Röhrenknochen (ebenso in den Metatarsalknochen, Phalangen, Talus und Calcaneus) und im Becken, das spongiöse Mark der Röhrenknochen ist distal reingelb, proximal gelblichrot, das der platten Knochen in Schädel und unterer Wirbelsäule reingelb, in den übrigen mehr rot. Der Wassergehalt hat erheblich abgenommen, beim
weichen auf 5 %,
spongiösen Mark auf 18 %,
der Fettgehalt erheblich zugenommen, beim
weichen auf 24 % (bzw. 70 % berechnet auf die Einzelsubstanz),
spongiösen Mark auf 28 % bzw. 40 %;
der Fettgehalt der platten Knochen nimmt nicht sehr bedeutend zu, mit Ausnahme der Rippe; hier steigt der Prozentgehalt von 3 auf 23.

Wesentlich ändert sich auch der Zellgehalt der Knochenmarkselemente bei den dreimonatigen Hunden insofern, als die Zahl der Roten, spez. der kernhaltigen Roten abnimmt und die Leukocyten, besonders die polymorphkernigen, zunehmen.

Unter den Versuchstieren befinden sich zwei weibliche: diese haben gegenüber den männlichen, sowohl absolut wie im Verhältnis zum Knochengewicht, weniger Mark, das Gesamtgewicht der Röhrenknochen ist bei beiden geringer, die extrahierbare Fettmenge in allen Knochen geringer wie bei dem gleichaltrigen männlichen Tier.

Sind auch die jedesmal an zwei Tieren gefundenen Werte keine absolut feststehenden Größen, so erlauben sie doch einige Schlüsse:

Es findet eine wesentliche Zunahme der Markmengen — von den wenige Tage bis zu den 3 Monate alten Tieren — statt. In diesem Zeitalter beginnt bei Hunden eine Umwandlung des roten weichen Marks in Fettmark, die sich vorläufig allerdings nur auf

den zentralen Teil des weichen Marks beschränkt und mit einer mäßigen Zunahme an extrahierbarem Fett einhergeht. Von jetzt ab tritt offenbar die Bedeutung des blutbildenden Marks zurück, es entwickelt sich stärker die Knochensubstanz, und sowohl das weiche wie das spongiöse Mark beginnen ganz bzw. teilweise zu verfetten. Es liegt sehr nahe, gestützt auf diese Untersuchungen, die Einwirkung von Mitteln zu prüfen, die physiologisch die Blutbildung und Regeneration beeinflussen. Man würde damit ein Kapitel anschneiden, das, wie Helly sagt, am dringendsten von allen Fragen der Hämatologie einer Lösung bedarf.

Herrn Dr. phil. P. Guttmann spreche ich auch an dieser Stelle für die vielfache Unterstützung bei der Ausführung meiner Versuche meinen verbindlichsten Dank aus.

Literatur.

1. Brüning, Über das Auftreten des Fettes im Knochenmark. Inaug.-Diss. Freiburg 1904.
2. Bizzozero, Über die Teilung der roten Blutkörperchen im extrauterinen Leben. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1881. — Bizzozero und Torre, Über die Blutbildung bei Vögeln. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1880. (Alte Literatur.) — Dieselben, Über die Entstehung der roten Blutkörperchen bei den verschiedenen Wirbeltierklassen. Dieses Archiv 1884.
3. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie. Nothnagels Spez. Pathol. u. Ther. Bd. VIII, 1898. — Ehrlich, Die Anämie. Deutsche Klinik, 1903.
4. Ellenberger-Baum, Handbuch der vergl. Anatomie der Haustiere, 1906, S. 13. — Ellenberger, Histologie und Physiologie der Haustiere, 1884, S. 358.
5. Engel, Über embryonale und pathologische rote Blutkörperchen. Deutsch. Med. Woch., 1899. — Derselbe, Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Arch. f. mikr. Anat., XLII, 1893.
6. Forrest, The proteids of red marrow. Journ. of physiol. 17. Zit. Maly Band XXIV, 1894.
7. Fleischer, Vorkommen des sog. Bence Jonesschen Eiweißkörpers im normalen Knochenmark. Dieses Arch. Bd. 80.
8. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin, Enslin, 1906.
9. Heymann, Über das Vorkommen von Hypoxanthin im normalen Knochenmark. Pflügers Arch. Bd. VI, S. 184.
10. Helly, Die hämatopoetischen Organe in ihren Beziehungen zur Pathologie des Blutes. Nothnagels Spez. Pathol. und Ther., II. Aufl., Bd. VIII, I Wien 1906.
11. Hutchinson und Macleod, A contribution of the chimistry of red bone marrow. Journ. of Anatomy 36.

12. Israel und Pappenheim, Über die Entkernung der Säugetiererythroblasten. Dieses Arch. Bd. 143.
13. Jones, Brit. med. Journ. Nr. 2339, 1906.
14. Külbs, Experimentelles über Herzmuskel und Arbeit. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 55.
15. Martin, Lehrbuch der Anatomie der Säugetiere, 1902.
16. Marchand, Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. Deutsche Chirurgie XVI, 1901. — Derselbe, Über die bei der Entzündung in der Peritonäalhöhle auftretenden Zellformen. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Ges. 1899.
17. Michaelis und Wolff, Über Granula in Leukocyten. Dieses Arch. Bd. 167.
18. Mohr, Zur Kenntnis des Knochenmarks. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. XIV.
19. Naegeli, Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche Med. Woch., 1900.
20. Nasse, Die eisenreichen Ablagerungen im tierischen Körper. Festschr. für Roser, Marburg 1889. Zit. bei Maly Bd. XIX und bei Quincke. — Derselbe, Über das Vorkommen eisenhaltiger Körper im Knochenmark. Sitzungsber. d. Naturw. Ges., Marburg 1877. Zit. bei Maly 1877.
21. Neumann, Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1868. — Derselbe, Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1869. Arch. f. Heilkunde, 1869.
22. Ostertag, Handbuch der Fleischbeschau, 1905, S. 166.
23. Quincke, H., Zur Pathologie des Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. XXVII.
24. Roger und Josué, Rech. expér. sur les modific. de la moelle osseuse dans les suppurations. Compt. rend. Soc. Biol. XLVIII, 1896. — Dieselben, Des modific. de la moelle osseuse dans l'infection charboneuse. Compt. rend. Soz. Biol. 97. — Dieselben, Des modific. de la moelle osseuse par le staphylocoque et ses toxins. Bull. Soc. Anatomie 1897. — Dieselben, Des modific. histol. et chim. de la moelle osseuse aux diff. âges et dans l'infection staphylocoque. Compt. rend. Soc. Biol. 1899.
25. Saxer, Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der roten und weißen Blutkörperchen. Anat. Hefte, I. Abt., Bd. VII.
26. Rosenfeld, G., Zur Methodik der Fettbestimmung. Vgl. Inn. Med., 1900 — Derselbe, Ergebnisse der Physiologie, I. und II. Wiesbaden, Bergmann, 1902.
27. Salomon, G., Über die Verbreitung von Hypoxanthin und Milchsäure im tierischen Organismus. Zeitschr. f. phys. Chemie, 1878.
28. Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie. Wien 1904.
29. Wolff, Über die Bedeutung der Lymphoidzelle. Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 45. — Derselbe, Über Leukocytengranulation. Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 52.

Tabelle II. Wassergehalt in % z. feuchten Substanz.

	Neugeb.		4 Tage		14 Tage			6 Wochen				3 Monate				1 Jahr			
	I	II	III	IV	V		VI	VII		VIII		IX		X		XI		XII	
Femur: weiches Mark.	65,4		56,5		61,5	4,5		76,6		77,5	21,8	57,1	8,2	55,9	7,0	30,2	3,8	30,6	5,4
„ *spong. Mark*						*57,0*					*55,7*		*48,9*		*48,9*		*26,4*		*25,2*
Humerus: weiches M.	60,0		56,8		59,6	4,6		70,5		65,0	9,6	59,6	3,3	62,2	2,5	23,1	2,3	38,5	5,4
„ *spong. M.*						*55,0*					*55,4*		*56,3*		*59,7*		*20,8*		*33,1*
Tibia: weiches M.	64,5		67,1		46,0			55,6	24,7	73,3	15,0	59,6	12,1	60,6	5,6	18,6	4,0	17.6	6,3
„ *spong. M.*									*30,9*		*58,3*		*47,5*		*55,0*		*14,6*		*11,3*
Rad. + Ulna: weich. M.	63,8		57,5		61,0	7,3		71,7	13,8	68,4	17,3	58,1	8,3	61,4	14,8	20,2	10,5	15,7	9,1
„ „ *spong. M.*						*53,7*			*57,9*		*51,1*		*49,8*		*46,6*		*9,7*		*6,5*
Scapula	64,0		55,2		63,3			68,7		73,9		64,0		59,0		52,2		49,5	
Becken								64,8		75,2		57,1		55,2				8,7	37,4
Wirbelmark								68,2				59,3	52,2			51,6		47,8	
Sternum										65,2		51,7		50,1		47,4		62,8	
Schädel												41,5		50,1		37,1		38,5	
Rippe								88,1		88,7		84,0		84,7		67,7		61,0	
Talus + Calc.												20,2							

Tabelle III. Fettgehalt und Asche.
(in % z. f. Subst.)

		Neugeb. I + II	4 Tage III + IV	14 Tage V + VI	6 Wochen VII	6 Wochen VIII	3 Monate IX	3 Monate X	1 Jahr XI	1 Jahr XII
Femur	Fett	3,7	6,0	3,6	3,1	2,9	21,9	17,1	46,5	52,1
	Asche	*18,3*	*20,9*	*19,5*	*8,5*	*9,7*	*8,9*	*10,1*	*11,7*	*8,6*
Humerus	Fett	3,6	5,8	3,2	1,5	6,7	14,6	10,0	44,7	50,8
	Asche	*19,0*	*21,7*	*20,8*	*12,8*	*12,1*	*11,8*	*14,0*	*14,1*	*10,2*
Tibia	Fett	3,9	5,7	3,7	3,5	4,0	15,8	10,3	52,9	63,3
	Asche	*17,2*	*13,3*	*17,7*	*8,6*	*9,5*	*8,2*	*12,5*	*12,6*	*11,9*
Rad. + Ulna	Fett	2,1	2,5	4,1	4,0	4,2	9,7	10,7	54,8	63,5
	Asche	*19,0*	*25,0*	*20,0*	*10,3*	*13,6*	*11,1*	*12,6*	*10,9*	*7,4*
Scapula	Fett	1,9	5,1	4,3	4,4	3,4	7,4	4,0	17,6	20,2
	Asche	*16,9*	*19,4*	*15,8*	*11,5*	*11,1*	*12,9*	*17,4*	*30,2*	*30,2*
Becken	Fett				2,8	2,3	9,9	11,4		82,0[3] 44,8[4]
	Asche				*12,0*	*9,9*	*16,6*	*34,1*		*5,2* *7,3*
Wirbels.	Fett				2,8		6,4[1] 10,1[2]		18,3	14,7
	Asche				*13,7*		*16,8* *20,4*		*28,4*	*21,0*
Sternum	Fett					2,8	11,1	15,2	15,3	11,1
	Asche					*14,0*	*19,7*	*34,6*	*20,2*	*19,4*
Schädel	Fett						15,4	19,5	27,2	34,7
	Asche						*21,1*	*30,7*	*35,7*	*26,8*
Rippe	Fett				0,9	1,8	2,8	2,7	19,6	26,7
	Asche				*1,0*	*0,8*	*0,8*	*1,0*	*1,4*	*1,1*
Talus + Calc.	Fett						78,1			
	Asche						*0,9*			

[1]) Brust. [2]) Schwanz. [3]) Weiches Mark. [4]) spong.

Tab. IV. Fettgehalt und Asche

(in % auf die gesamte auskratzbare Masse eines Röhrenknochens).

		Neugeb. I + II	4 Tage III + IV	4 Tage V + VI	6 Wochen VII	6 Wochen VIII	3 Monate IX	3 Monate X	1 Jahr XI	1 Jahr XII
Femur: weich. M.	Fett	3,7	6,0	0,7	3,1	1,1	8,4	4,8	15,4	21,5
	Asche	*18,3*	*20,9*	*0,5*	8,5	*0,9*	*0,6*	*0,4*	*1,2*	*0,8*
spong. „	Fett			2,9		1,8	13,5	12,3	31,1	30,6
	Asche			*19,0*		*8,8*	*8,3*	*9,7*	*10,5*	*7,8*
Humerus: weich. M.	Fett	3,6	5,8	0,7	1,5	0,7	3,8	2,8	16,6	15,9
	Asche	*19,0*	*21,7*	*0,2*	*12,8*	*0,6*	*0,3*	*0,2*	*1,1*	*0,8*
spong. „	Fett			2,5		6,0	10,8	7,2	28,1	24,9
	Asche			*20,6*		*11,5*	*11,5*	*13,8*	*13,0*	*9,4*
Tibia: weich. M.	Fett	3,9	5,7	3,7	0,9	1,5	5,2	3,7	20,5	31,3
	Asche	*17,2*	*13,3*	*17,7*	*0,7*	*0,05*	*0,4*	*0,4*	*2,7*	*2,8*
spong. „	Fett				2,6	2,5	10,6	6.6	32,4	32.0
	Asche				*7,9*	*9,5*	*7, 8*	*12,1*	*9,9*	*9,1*
Rad. + Ulna:										
weich. M.	Fett	2,1	2,5	0,3	1,4	2,0	7,0	6.9	35,2	36,1
	Asche	*19,0*	*25,0*	*0,8*	*0.5*	*0,9*	*0,4*	*0,6*	*6,2*	*3,6*
spong. „	Fett			3,8	2,6	2.2	2,7	3,8	19,6	27,4
	Asche			*19.2*	*9.8*	*12,7*	*10,7*	*12,0*	*4,7*	*3,8*

(Fettgehalt der Röhrenknochen in % auf die Einzelgewichte von weichem und spongiösem Mark.)

	Neugeb. I + II	4 Tage III + IV	4 Tage V + VI	6 Wochen VII	6 Wochen VIII	3 Monate IX	3 Monate X	1 Jahr XI	1 Jahr XII
Femur: weich. M.			11,0		4,2	44,6	33,2	71,2	75,5
spong. „			3,1		2,5	16,6	14,3	39,6	43,2
Humerus: weich. „			10,6		5,3	46,7	46,7	56,5	64,8
spong. „			2,7		6,1	11,8	7,7	18,6	32,0
Tibia: weich. „					6,4	27,8	30,7	70,7	74,2
spong. „					3,2	13,1	7,7	45,7	55,3
Rad. u. Ulna weich. „			3,0		8,9	27,4	26,2	62,9	72,8
spong. „			4,3		2,9	5,7	5,2	45.7	56,4

Tabelle V. Fettfreie Substanz in $^0/_0$ z. feuchten Substanz.

	Neugeb.	4 Tage	14 Tage		6 Wochen			3 Monate				1 Jahr			
	I + II	III + IV	V + VI		VII	VIII		IX		X		XI		XII	
Femur: weiches Mark	30,9	37,5	34,9	1,3	20,3	19,6	3,6	21,0	2,4	27,0	2,6	23,3	2,4	17,3	1,9
„ spong. Mark				33,6			16,0		18,6		24,4		20,9		15,4
Humerus: weiches M.	36,4	37,4	37,2	1,2	28,0	28,3	2,3	25,8	0,9	28,6	0,8	32,2	4,7	20,7	1,3
„ spong. M.				36,0			25,9		24,9		27,8		27,5		19,4
Tibia: weiches M.	31,6	27,2	50,3		40,9	22,7	6,7	24,6	1,5	29,1	3,9	28,5	4,5	19,0	4,3
„ spong. M.							16,0		23,1		25,2		24,0		14,7
Rad. + Ulna: weiches M.	34,1	40,0	34,9	2,6	24,3	27,3	2,6	32,2	8,9	27,9	3,5	25,0	10,5	20,9	6,5
„ „ spong. M.				32,3			24,7		23,3		24,4		14,5		14,4
Scapula	34,1	39.7	32,4		26,8	22,6		28,6		37,0					
Becken					32.4	22,5		33,0						9,3	17,8
Wirbelmark					29,0			34,3	37,7					37,5	
Sternum						32,0		37,2				37,3		26,0	
Schädel								27,2							
Rippe					11,5			13,1		12,6		12,7		12,3	
Talus + Calc.								1,7							

Hund Nr. I und II.

Hund	Nr. I u. II.	Absolute Zahlen				Feucht	Wasserfr.	Wasser-gehalt	Fett-gehalt	Fettfreie Substanz	Asche-rückstand
		Feucht	Wasser-frei	Fettfrei	Rück-stand	in 0/0 z. Knochen		in 0/0 z. feuchten Substanz			
Femur	weiches M. / Spong.	0,4920	0,1701	0,1518	0,0902	11,181	3,861	65,426	3,712	30,850	18,333
Humerus	weiches M. / Spong.	0,5958	0,2383	0,2166	0,1132	12,190	4,883	60,003	3,642	36,356	18,999
Tibia	weiches M. / Spong.	0,3320	0,1180	0,1050	0,0570	12,575	4,090	64,458	3,915	31,626	17,168
Radius + Ulna	weiches M. / Spong.	0,4150	0,1501	0,1414	0,0826	11,527	4,169	63,831	2,095	34,072	19,036
Scapula		0,1788	0,0629	0,0610	0,0302	4,966	1,747	64,021	1,903	34,116	16,890
Blut		5,5909	1,2911	1,2864	0,0429			76,764	0,084	22,989	0,766
		5,7682	1,3059	1,3000	0,0372			76,936	0,101	22,413	0,641

Hund Nr. III und IV.

Hund	Nr. III und IV	Absolute Zahlen				Feucht (in % z. Knochen)	Wasserfr. (in % z. Knochen)	Wassergehalt (in % z. feuchten Substanz)	Fettgehalt (in % z. feuchten Substanz)	Fettfreie Substanz (in % z. feuchten Substanz)	Ascherückstand
		Feucht	Wasserfrei	Fettfrei	Rückstand						
Femur	weiches M. + Spong.	0,7186	0,3122	0,2692	0,1504	12,325	5,356	56,554	5,980	37,461	20,929
Humerus	weiches M. + Spong.	0,9891	0,4255	0,3678	0,2148	15,553	6,690	56,778	5,833	37,385	21,716
Tibia	weiches M. + Spong.	0,3537	0,1164	0,0962	0,0470	10,222	3,364	67,090	5,711	27,198	13,280
Radius + Ulna	weiches M. + Spong.	0,5451	0,2316	0,2176	0,1362	8,412	3,574	57,512	2,549	39,919	24,986
Scapula		0,2534	0,1135	0,1006	0,0491	5,668	2,539	55,209	5,090	39,700	19,376
Blut		10,1518	1,8018	1,8016	0,0718			82,673	0,019	17,837	0,710
		8,7800	1,4835	1,4966 ?	0,0546			82,915	?	17,11	0,700

Hund Nr. V und VI.

Hund	Nr. V und VI	Absolute Zahlen: Feucht	Absolute Zahlen: Wasserfrei	Absolute Zahlen: Fettfrei	Absolute Zahlen: Rückstand	in % zum Knochen: Feucht	in % zum Knochen: Wasserfrei	in % z. feucht. Substanz: Wassergehalt	in % z. feucht. Substanz: Fettgehalt	in % z. feucht. Substanz: Fettfreie Substans	Ascherückstand
Femur	weiches M.	0,1000	0,0310	0,0200	0,0070	1,368	0,205	4,557	0,660	1,319	0,462
	Spong.	1,4148	0,5525	0,5084	0,2880	9,683	3,644	56,954	2,912	33,579	19,012
Humerus	weiches M.	0,1440	0,0409	0,0260	0,0040	0,920	0,254	4,623	0,667	1,165	0,174
	Spong.	2,0865	0,8589	0,8030	0,4602	13,332	5,360	55,049	2,506	36,008	20,627
Tibia	weiches M. Spong.	1,0452	0,5645	0,5262	0,2730	10,978	5,719	46,000	3,664	50,350	17,667
Radius +	weiches M.	0,1605	0,0452	0,0404	0,0128	1,077 } 10,563	0,349 } 4,162	7,334	0,305	2,569	0,814
Ulna	Spong.	1,4125	0,5681	0,5072	0,3016	9,486	3,813	53,715	3,810	32,264	19,185
Scapula		0,8342	0,3062	0,2704	0,1322	8,317	3,052	63,284	4,291	32,413	15,847
Blut		10,9436	1,7076	1,7040	0,0930			84,424	0,0329	15,575	0,850
		6,4042	0,9182	0,9160	0,0406			85,718	0,031	13,701	0,634

Hund Nr. VII.

Hund	Nr. VII	Absolute Zahlen				Feucht	Wasserfr.	Wassergehalt	Fettgehalt	Fettfreie Substanz	Ascherückstand
		Feucht	Wasserfrei	Fettfrei	Rückstand	in % z. Knochen		in % z. feuchten Substanz			
Femur	weiches M. Spong.	1,9584	0,5030	0,4342	0,1615	10,197	2,619	76,600	3,0621	20,285	8,500
Humerus	weiches M. Spong.	2,1316	0,6310	0,6002	0,2700	10,400	3,078	70,457	1,466	28,058	12,857
Tibia	weiches M.	0,4835 } 1,490	0,1133	0,0993	0,0102	10,136	4,530	24,680	0,933	6,620	0,680
	Spong.	1,0068	0,5537	0,5150	0,1180			30,906	2,580	34,333	7,866
Radius	weiches M.	0,3517 } 1,973	0,0791	0,0522	0,0094	12,324	3,487	13,837	1,365	2,649	0,477
	Spong.	1,6210	0,4797	0,4283	0,1927			57,930	2,609	21,741	9.781
Scapula		0,7000	0,2192	0,1882	0,0804	5,384	1,686	68,685	4,428	26,865	11,485
Becken		0,3511	0,1234	0,1136	0,0420			64,771	2,780	32,367	11,962
Wirbelsäule		0,2618	0,0835	0,0762	0,0358			68,210	2,796	29,048	13,674
Rippe		2,4960	0,3025	0,2790	0,0262			88,091	0,943	11,004	1,052
Blut V u. VI		8,2271	1,2540	1,2076	1,0346			85,037	0,687	15,214	0,421

Hund Nr. VIII.

Hund	Nr. VIII	Absolute Zahlen: Feucht	Absolute Zahlen: Wasserfrei	Absolute Zahlen: Fettfrei	Absolute Zahlen: Rückstand	Feucht (in % zum Knochen)	Wasserfrei (in % zum Knochen)	Wassergehalt (in % z. feuchten Subst.)	Fettgehalt (in % z. feuchten Subst.)	Fettfreie Substanz (in % z. feuchten Subst.)	Ascherückstand
Femur	weiches M.	0,6884 } 2,602	0,1214	0,0930	0,0236	3,129 } 11,803	0,551 } 2,663	21,774	1,0910	3,572	0,906
	Spong.	1,9148	0,4648	0,4176	0,2287	8,703	2,112	55,704	1,813	16,030	8,786
Humerus	weiches M.	0,3400 } 2,701	0,0814	0,0635	0,0178	1,416 } 10,499	0,338 } 3,939	9,577	0,662	2,350	0,658
	Spong.	2,3611	0,8644	0,7008	0,3220	9,083	3,601	55,410	6,056	25,907	11,550
Tibia	weiches M.	0,4181 } 1,827	0,1476	0,1210	0,0010	2,322 } 10,63	0,816 } 2,75	15,028	1,477	6,722	0,055
	Spong.	1,4096	0,3496	0,3050	0,1708	8,311	1,942	58,388	2,471	16,094	9,488
Radius +	weiches M.	0,5960 } 2,724	0,1257	0,0722	0,0252	3,480 } 14,12	0,628 } 4,80	17,264	1,963	2,650	0,924
Ulna	Spong.	2,1280	0,7350	0,6735	0,3470	10,640	4,175	51,137	2,256	24,724	12,738
Scapula		0,6450	0,1683	0,1460	0,0719	4,607	1,202	73,906	3,457	22,635	11,147
Becken		0,9092	0,2285	0,2044	0,0898			75,210	2,340	22,481	9,876
Wirbelsäule											
Sternum								65,207	2,806	31,980	14,055
Schädel											
Rippe		1,9960	0,2260	0,0160	0,1900			88,677	1,803	9,569	0,851
Blut				?							

Hund Nr. IX.

Hund	Nr. IX.	Absolute Zahlen				Feucht	Wasserfrei.	Wassergehalt	Fettgehalt	Fettfreie Substanz	Ascherückstand
		Feucht	Wasserfrei	Fettfrei	Rückstand	in % zum Knochen		in % zur feuchten Substanz			
Femur	weiches M.	1,4390	0,8026	0,1598	0,0468	2,997	1,672	8,299	8,368	2,441	0,609
	Sp. prox.	1,7616 } 6,242	0,7197 } 2,486	0,3963 } 1,448	0,1808	3,670 } 13,005	1,499 } 5,559	48,902	13,506	18,552	8,269
	Sp. dist.	4,4809	1,7661	1,0520	0,4544	9,335	4,096				
	Fem. Epiph.	1,2280	0,6506	0,3520	0,1564	2,558	1,355				
Humerus	weiches M.	0,6004	0,3506	0,0706	0,0200	1,291	1,753	3,357	3,764	0,948	0,268
	Sp. prox.	5,7152 } 6,836	2,1088 } 2,649	1,6714 } 1,849	0,7458 } 0,859	12,29 } 14,702	4,535 } 5,697	56,276	10,761	24,852	11,559
	Sp. dist.	1,1217	0,5405	0,2786	0,1139	2,412	1,162				
	Hum., Ep.	1,6016	0,7416	0,4936	0,2422						
Tibia	weiches M.	1,1314	0,4035	0,0896	0,0233	3,232	2,295	12,093	5,214	1,485	0,386
	Spong.	4,8980	2,0314	1,3912	0,4709	13,994	5,803	47,543	10,636	23,109	7,795
Radius +	weiches M.	1,0651	0,6962	0,3943	0,0198	2,448	1,600	8,290	7,024	8,880	0,444
Ulna	Spong.	3,3847	1,1717	0,9767	0,4758	8,933	3,383	49,842	2,693	21,949	10,692
Scapula		0,7880	0,2835	0,2254	0,1015	3,581	1,743	64,079	7,448	28,604	12,880
Becken		1,2702	0,5358	0,4198	0,2116	3,969	1,674	57,116	9,919	33,049	16,588
Wirbels.	Brust	1,2610	0,5132	0,4326	0,2116			59,302	6,391	34,306	16,780
	Schwanz	0,3922	0,1882	0,1484	0,0802			52,269	10,147	37,737	20,448
Sternum		0,3031	0,1464	0,1128	0,0598			51,699	11,085	37,215	19,729
Schädel		0,2777	0,1227	0,0810	0,0690			41,516	29,49	27,168	21,076
Rippe		0,8734	0,1410	0,1166	0,0070			84,012	2,850	13,138	0,801
Tal., Calc.		0,2034	0,1624	0,0035	0,0018			20,156	78,120	1,720	0,886
Blut		10,3982	1,5316	1,5307?	0,0868			85,255	0,0086	14,718	0,834

Hund Nr. X.

Hund	Nr. X.	Absolute Zahlen				Feucht	Wasserfrei	Wassergehalt	Fettgehalt	Fettfreie Substanz	Ascherückstand
		Feucht	Wasserfrei	Fettfrei	Rückstand	in % zum Knochen		in % zur feuchten Substanz			
Femur	weiches M.	0,9044	0,4622	0,1632	0,0256	2,150	1,100	7,041	4,796	2,598	0,407
	Sp. prox.	1,1826 } 5,3760	} 2, 304	0,2920 } 1,530	0,1067 } 0,6068	2,815 } 12,799	5,485	48,915	12,321	24,367	9,662
	Sp. dist.	4,1934		1,2383	0,5001	9,984					
Humerus	weiches M.	0,3834	0,2280	0,0531	0,0156	0,958	0,32	2,494	2,807	0,851	0,250
	Spong.	5,8564	2,1196	1,6702	0,8019	14,641	5,299	59,733	7,210	27,875	13,814
Tibia	weiches M.	0,5392	0,3106	0,1588	0,0185	1,797	1,035	5,593	3,714	3,885	0,452
	Spong.	3,5479	1,3004	1,0320	0,4946	11,826	4,334	54,991	6,567	25,250	12,101
Radius +	weiches M.	0,8676	0,3656	0,1298	0,0211	2,283	0,962	14,771	6,941	3,526	0,621
Ulna	Spong.	2,5299	0,9580	0,8277	0,4088	6,657	2,521	46,571	3,835	24,365	12,034
Scapula		1,0870	0,4464	0,4028	0,1853	5,574	2,289	59,080	4,011	37,056	17,404
Becken		1,0372	0,4690	0,3516	0,1816			55,165	11,398	34,135	17,631
Sternum		0,5653	0,2790	0,1937	0,1096			50,126	15,232	34,589	19,571
Schädel		0,3210	0,1606	0,0983	0,0700			50,125	19,468	30,718	22,156
Rippe		1,6380	0,2503	0,2063	0,0166			84,672	2,694	12,633	1,016
Blut..		11,9895	1,8748	1,8658	0,0953			84,421	0,0151	15,641	0,795

Hund Nr. XI.

Hund	Nr. IX.	Absolute Zahlen: Feucht	Absolute Zahlen: Wasserfrei	Absolute Zahlen: Fettfrei	Absolute Zahlen: Rückstand	Feucht in % zum Knochen	Wasserfrei in % zum Knochen	Wassergehalt in % zur feuchten Substanz	Fettgehalt in % zur feuchten Substanz	Fettfreie Substanz in % zur feuchten Substanz	Ascherückstand
Femur	weichesM.	1,7740	1,4592	0,1989	0,1064	1,403	1,167	3,841	15,380	2,427	1,200
	Sp. prox.	1,9218	1,2686	0,5615	0,2897	1,537	1,014				
	Sp. Mitte	1,5260 } 8,1946	1,1520 } 4,2564	0,1410 } 1,7081	0,0726 } 0,8620	1,220 } 5,115	0,921 } 3,403	26,412	31,099	20,865	10,519
	Sp. dist.	2,9728	1,8358	0,0056	0,4997	2,378	1,468				
Humerus	weichesM.	1,6906	1,5254	0,3352	0,0776	1,42	1,276	2,310	16,646	4,702	1,085
	Spong.	5,4694	3,9820	1,9656	0,9282	4,596	3,340	20,802	28,159	27,490	12,980
Tibia	weichesM.	1,4455	1,2466	1,2280	0,1359	1,314	1,133	4,001	20,490	4,506	2,733
	Sp. prox.	1,8406 } 3,5255	1,3906 } 2,8032	0,6493 } 1,1923	0,3545 } 0,4904	1,672 } 3,203	1,264 } 2,548	14,630	32,385	23,985	9,865
	Sp. dist.	1,6849	1,4126	0,5430	0,1359	1,531	1,284				
Radius +	weichesM.	1,9985	1,6245	0,3745	0,2111	4,064	3,307	10,527	35,211	10,541	6,223
Ulna	Spong.	1,5540	1,1990	0,5137	0,1686	3,177	2,447	9,700	19,574	14,461	4,746
Scapula		1,2603	0,6022	0,3807	0,2016			52,230	17,571	30,241	16,000
Wirbels.		0,7823	0,3800	0,2376	0,1626			51,576	18,256	28,387	20,845
Sternum		0,4061	0,2136	0,1516	0,0812			47,402	15,267	37,330	20,250
Schädel		0,4322	0,2710	0,1735	0,1070			37,088	27,232	35,697	24,883
Rippe		3,2154	1,0370	0,4070	0,0464			67,744	19,596	12,657	1,446
Blut		14,0200	2,8946	2,8920	0,1140			79,471	0,090	20,658	0,814

Hund Nr. XII.

Hund	Nr. XII.	Absolute Zahlen: Feucht	Absolute Zahlen: Wasserfrei	Absolute Zahlen: Fettfrei	Absolute Zahlen: Rückstand	Feucht (in % zum Knochen)	Wasserfrei (in % zum Knochen)	Wassergehalt (in % zur feuchten Substanz)	Fettgehalt (in % zur feuchten Substanz)	Fettfreie Substanz (in % zur feuchten Substanz)	Ascherückstand
Femur	weichesM.	3,6440	2,9590	0,2396	0,1033	2,700	2,241	5,429	21,516	1,9047	0,821
	Sp.prox.	2,6522	1,6513	0,6632	0,3284	2,009	1,250				
	Sp. Mitte	1,7600 } 8,9357	1,3248 } 5,7659	0,1752 } 1,9200	0,0895 } 0,9873	1,333 } 6,768	1,003 } 4,366	} 25,197	30,571	15,450	7,844
	Sp. dist.	4,5235	2,7898	1,0816	0,5694	3,426	2,113				
Humerus	weichesM.	2,4327 } 1,070	1,8511	0,1443	0,0910	1,125	0,826	5,435	15,951	1,348	0,850
	Spong.	8,2710	4,7298	2,1135	1,0051	6,535	3,716	33,095	24,917	19,452	9,393
Tibia	weichesM.	2,3610	2,0044	0,2426	0,1601	2,035	1,727	6,347	31,359	4,318	2,849
	Sp. prox.	1,7965 } 3,2510	1,4272 } 2,6202	0,5286 } 0,8234	0,3274 } 0,5110	1,546 } 2,805	1,230 } 2,258	} 11,334	31,982	14,656	9,095
	Sp. dist.	1,4605	1,1930	0,2948	0,1836	1,259	1,028				
Radius +	weichesM.	2,5710	2,1160	0,3240	0,1796	2,425	1,962	9,135	36,147	6,532	3,620
Ulna	Spong.	2,3920	2,0671	0,7132	0,1870	2,256	1,950	6,550	27,394	14,379	3,770
Scapula		0,8302	0,4190	0,2510	0,1090			49,542	20,240	30,240	13,132
Becken	weichesM.	1,3425	1,2259	0,1245	0,0706			8,685	82,055	9,273	5,258
	Spong.	0,3595	0,2239	0,0636	0,0264			37,440	44,850	17,813	7,343
Wirbels.		0,4044	0,2111	0,1518	0,0850			47,798	14,663	37,537	21,018
Sternum		0,9620	0,3575	0,2502	0,1870			62,837	11,154	26,008	19,438
Schädel		0,2531	0,1568	0,0700	0,0456			38,521	34,720	26,800	18,240
Rippe		3,4835	1,3567	0,4275	0,0390			61,063	26,674	12,275	1,119
Blut		11,7000	2,2080	2,2034	0,0791			81,128	0,124	17,721	0,676

XX.
Über das Verhalten der Blutgefäße in der Uteruswand.

(Aus dem Pathologischen Institut in München.)

Von

Dr. Jutaka Kon und Dr. Yasuzo Karaki
aus Japan.

(Mit 4 Textfiguren.)

Bekanntlich werden die Uteringefäße sehr häufig und frühzeitig von arteriosklerotischen Veränderungen befallen.

Simmonds sagt, daß man schon häufig bei Frauen in den vierziger Jahren auf sklerotische Veränderungen trifft, wenn man regelmäßig am Sektionstische die Arterien des Uterus prüft.

Die physiologischen Verhältnisse der Uteringefäße sind nicht nur wegen des starken Längs- und Breitenwachstums bei der Schwangerschaft, der puerperalen Involution und wegen der periodischen Füllung bei der Menstruation usw. von den Gefäßen in den andern Körpergegenden schon sehr verschieden, sondern auch das histologische Verhalten derselben ist von andern dadurch abweichend, daß sie bisweilen statt der platten, spindelförmigen Zellen mit würfelförmigen bis zylindrischen, flimmerlosen Endothelien ausgekleidet sind, die zuerst von Walker und Zweifel gefunden wurden.

Selbstverständlich ist es sehr bemerkenswert, ob und wie weit diese physiologischen und histologischen Besonderheiten der Uteringefäße das Auftreten der Arteriosklerose beeinflussen.

Wir finden in der Literatur einige große systematische Arbeiten über die Uteringefäße in normaler und pathologischer Hinsicht (Hennig, Freund usw.). Insbesondere berücksichtigten die Forscher einerseits das Verhalten der Blutgefäße bei der Schwangerschaft und nach stattgehabter Geburt, anderseits den Zusammenhang zwischen den Gefäßveränderungen des Uterus und den klimakterischen Blutungen (sog. Apoplexia uterina, Cruveillier), ohne daß eine Einigung bisher erzielt wurde.

Pankow nimmt als wesentlichste Graviditätsveränderung eine eigenartige Anordnung, Vermehrung und Umwandlung des

elastischen Gewebes der Gefäßwände an, die Hand in Hand geht mit der Gesamtvermehrung der elastischen Fasern im Uterus überhaupt, und er kam in Übereinstimmung mit Szasz-Schwarz zum Schlusse, daß diese Veränderungen so charakteristisch sind, daß sie allein entscheidend dafür sind, ob die betreffende Frau eine Geburt durchgemacht hat oder nicht. Die anderen Autoren (Broers, Balin, Dittrich, Theilhaber) dagegen behaupten, daß bei der puerperalen Involution eine sich in das Lumen erstreckende unregelmäßige Verdickung der Intima, ein Auftreten von Fett und Vakuolenbildung in der Arterienwand stattfindet.

Was die Ätiologie der sog. Apoplexia uteri anlangt, so gründen sich die Anschauungen einiger Autoren (Simmonds, Reinicke, Kahlden) auf die Ernährungsstörung der Schleimhaut infolge der starken arteriosklerotischen Veränderung, während Theilhaber behauptet, daß die Bedeutung der Verdickung der Gefäßwände des Uterus für die Entstehung von Menorrhagien weit überschätzt wird und die wahre Ursache der Blutungen in dem abnormen Verhalten der Uterusmuskulatur liegt.

Diese geteilten Meinungen der Autoren, die später ausführlich erwähnt werden sollen, veranlaßt uns, unsere Untersuchungen mitzuteilen, die auf dem weiteren Gebiet der Gefäßpathologie des Uterus auf Anregung von Prof. Dürck und mit Unterstützung des Herrn Privatdozenten Rössle gemacht wurden. Wir glauben, daß die bisher vernachlässigten Gefäßveränderungen des Uterus bei Kindern und bei Jungfrauen besondere Berücksichtigung verdienen.

Das Untersuchungsmaterial, für dessen gütige Überlassung wir Herrn Obermedizinalrat Prof. Dr. von Bollinger und Herrn Prof. Dr. Dürck an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank aussprechen, stammt ausschließlich von Leichen, die von April bis Dezember 1906 im Münchner Pathologischen Institut seziert wurden. Im ganzen haben wir 105 Uteri untersucht, und zwar 6 von Embryonen, 8 von 1 bis 10jährigen, 6 von 11 bis 20jährigen, 13 von 21 bis 30jährigen, 16 von 31 bis 40jährigen, 9 von 41 bis 50jährigen, 18 von 51 bis 60jährigen, 13 von 61 bis 70jährigen und 10 von über 70 Jahren.

Eine Intimaverdickung der Arterien im Uterus, der schon geboren hat, wurde von verschiedenen Autoren wahrgenommen,

und zwar wurden solche Verdickungen der Intima selbst bei ganz jungen Individuen gefunden. Dittrich hat diese Veränderung bei neun 16 bis 37jährigen Erstgebärenden und Pluriparen beobachtet.

Wir haben bei Jungfrauen und selbst schon im Kindesalter eine echte Verdickung der Intima konstatieren können.

In einem unserer Fälle handelte es sich um ein 6½ Jahre altes Kind, welches an Diphtherie und verschleppter Pneumonie zugrunde gegangen war (vgl. Textfigur. 1).

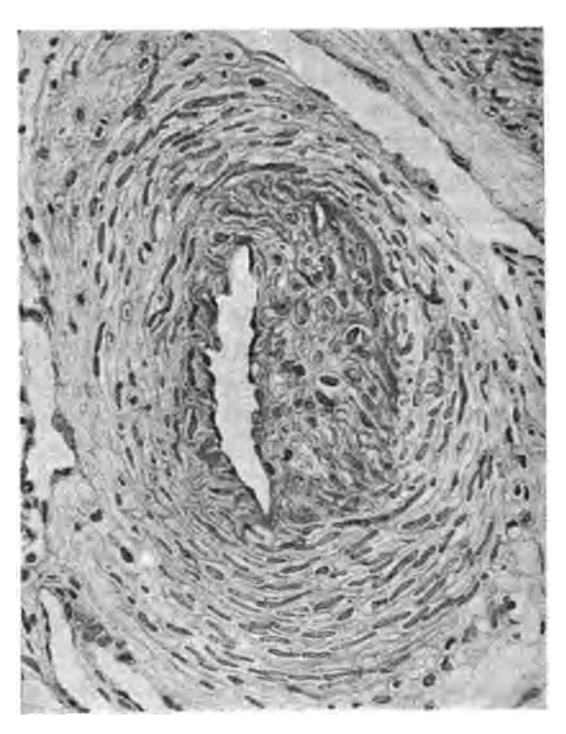


Fig. 1. 6½ jähriges Kind. Starke Wucherung der Langhansschen Zellen in der Intima einer großen Arterie mit verschobenem Lumen.

Gewöhnlich ist nun die Intima der großen Arterien im Uterus in einem Alter von 6 bis 10 Jahren noch ganz schwach entwikkelt, und manchmal liegen die flachen oder kubischen Endothelzellen dicht auf der verhältnismäßig gut entwickelten Tunica elastica.

Bei unserm angezogenen Falle fanden wir an einigen Exemplaren der subserösen großen Arterien eine ungleichmäßige, ziemlich starke Verdickung der Intima. Infolge davon war das Lumen deutlich seitlich verschoben und gleichzeitig schlitzförmig verengert. Die verdickte Intima bestand ausschließlich aus ziemlich großen, regelmäßig pflasterartig angeordneten flachen Zellen mit länglich-

ovalen, chromatinarmen Kernen und mit nicht scharf begrenzten Protoplasmaleibern. Es war eine geringe, fibröse Zwischensubstanz nachweisbar. Die Endothelauskleidung war ganz regelmäßig. Eine degenerative Veränderung war sowohl in der verdickten Intima als auch in der Media nicht nachweisbar. Die elastischen Fasern waren mäßig entwickelt und gut erhalten. In den Venen war keine besondere Veränderung zu finden.

Wenn man nun die regelmäßige Auskleidung der Endothelien auf den verdickten Stellen einerseits und die Beschaffenheit dieser gewucherten Zellen andererseits in Betracht zieht, so glauben wir, daß es sich höchst wahrscheinlich um keine endotheliale Wucherung, sondern um eine Vermehrung der sog. Langhansschen Zellen handelt. Doch ist die diesbezügliche Frage hierüber immer noch offen. Wie erwähnt war die direkte Todesursache des Kindes: Rachendiphtherie und verschleppte Pneumonie.

Nach Angabe von Wiesel, welcher über Gefäßveränderungen im Verlauf akuter Infektionskrankheiten sehr ausführlich gearbeitet hat, verändern sich bei Diphtherie hauptsächlich die Gefäßwände, insbesondere das elastische Gewebe in der Media. Eine produktive Veränderung, und zwar die Intimawucherung, wird von ihm nicht angegeben.

Einen entzündlichen Prozeß in der Umgebung oder eine chronische Vergiftung kann man in unserem Falle ausschließen.

Wir möchten darum in unserem Falle eine spontane Wucherung der Intima der Uterinarterien ohne allgemeine Einflüsse annehmen.

Nur in diesem einen Falle konnten wir bei Individuen in einem Alter von 1 bis 17 Jahren eine nennenswerte Gefäßveränderung finden.

Von 19 Frauen im Alter von 17 bis 30 Jahren konnten wir im ganzen in 7 Fällen, d. i. 37 %, eine Gefäßveränderung des Uterus konstatieren, nämlich je bei einer 17-, 19-, 23-, 27-, 30jährigen und bei zwei 26jährigen.

Die charakteristische Veränderung in diesem Alter besteht in der Verdickung der Intima der großen Arterien in der äußeren oder mittleren Schicht der Uteruswand. Allerdings ist die Veränderung gewöhnlich auf einige Gefäßdurchschnitte beschränkt. Diffuse, ausgedehnte Verdickungen sind niemals nachweisbar. In den meisten Fällen ist das Lumen durch einseitige Ver-

dickung seitlich verschoben, halbmondförmig oder schlitzartig verengert.

Nur in einem Falle konnten wir eine konzentrische starke Verdickung wahrnehmen.

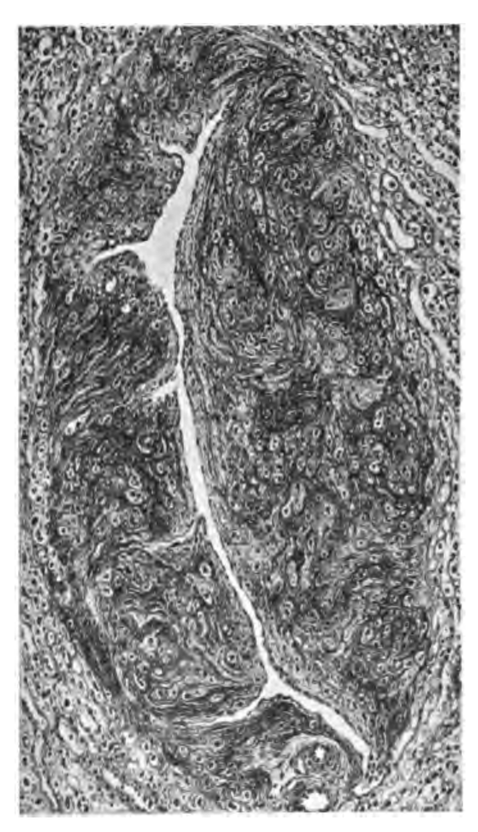


Fig. 2. 19 jähriges Mädchen. Starke bindegewebige Verdickung der Venenwand mit unregelmäßig verschobenem Lumen. (Färbung nach van Gieson.)

Die verdickte Intima zeigte gewöhnlich die Beschaffenheit von geformtem Bindegewebe mit verhältnismäßig reichlichen, länglichen, spindelförmigen Zellen. Eine Ausnahme machte das Individuum mit 23 Jahren, bei welchem die Bindegewebszellen noch sehr kurz waren und mehr die Beschaffenheit der Langhansschen Zellen zeigten.

Eine degenerative Veränderung der verdickten Intima war nur in einem Falle nachweisbar.

Manchmal sahen wir in der äußersten Schicht der verbreiterten Intima, und zwar an Stelle der Elastica eine ungleichmäßig dicke, hyaline, stark lichtbrechende Schicht, die durch Elastinfärbung nach Weigert stark gefärbt war.

Die Media der Arterien zeigte in diesem Alter keine besondere Veränderung mit Ausnahme von Hypertrophie bei einer Frau, die schon geboren hatte, und von einer leichten hyalinen Degeneration bei einer 26jährigen Frau mit starker Phlebosklerose, von der später nochmals die Rede sein soll.

Die Adventitia zeigte ebenso in manchen Fällen keine besondere Veränderung.

Die hier erwähnten Veränderungen sind ausschließlich auf die großen Arterien beschränkt; die mittelgroßen und die kleinen bleiben gewöhnlich unverändert. Die Venen zeigten in den meisten Fällen keine Besonderheiten; nur in zwei Fällen wiesen sie, von verschiedener Größe, in allen Schichten des Mesometriums sehr starke eigentümliche Veränderungen auf. In dem einen Falle handelte es sich um ein 19jähriges, an Lungenbrand gestorbenes Mädchen (Textfig. 2), in dem andern um eine 26jährige Frau, welche an einer purulenten, verrukösen Endokarditis der Mitralis infolge ausgedehnter Verbrennung der Körperoberfläche zugrunde gegangen war.

Diese zwei Fälle zeigten fast ganz dieselben Veränderungen mit nur wenigen Unterschieden.

Im nach van Gieson gefärbten Präparate konnte man schon makroskopisch die dem Verlauf der Blutgefäße entsprechenden breiten, strangförmigen oder punktförmigen Stellen im äußeren und mittleren Drittel der Uteruswand konstatieren.

Die mikroskopische Untersuchung ergab eine enorme Verdickung der Venenwand, insbesondere eine starke Veränderung in der Mittelschicht der Uteruswandung. Die verdickte Wandung bestand ausschließlich aus dichten, fibrösen Elementen, die teilweise vollkommen in zellenarme, hyaline Massen umgewandelt waren. Glatte Muskelzellen ließen sich darin nur spärlich nachweisen. Diese Verdickung der Venen war nicht ganz gleichmäßig, namentlich an einer Stelle war das Lumen durch eine enorme, unregelmäßige, konzentrische Verdickung schlitzartig verengert, während dagegen die Venen an anderen Stellen stark unregelmäßig erweitert waren und manchmal zirkumskripte knotige oder schwammartige Einwucherungen oder relativ flache Verdickungen zeigten. Diese verdickten Gefäße waren gegen die Nachbarschaft ganz scharf abgegrenzt, und an der Wand der kleinen Venen zeigten sich manchmal hyaline, zirkumskripte Knoten. Der degenerative Prozeß, namentlich die hyaline Umwandlung der verdickten Wandung war beim zweiten Fall viel stärker aufgetreten als beim ersten. Die elastischen Fasern in der Wand waren beim ersten Fall als feinspiralige oder körnige Fäden ganz schwach entwickelt, während dieselben beim zweiten Fall stellenweise im perivaskulären Gewebe ziemlich stark vermehrt, radiär in die Wandung hineingedrungen waren und die Intima erreicht hatten.

Was die Arterien betrifft, so zeigte das Lumen und die Wandung fast gar keine starke Veränderung; nur konnte im ersten Falle bei einigen Arterien eine geringe Verdickung der Intima, im letzteren eine geringe hyaline Degeneration der leicht verdickten Intima sowie der Media beobachtet werden.

Allerdings glauben wir die Gefäßveränderung bei diesen beiden Fällen ohne Zweifel als eine diffuse Phlebosklerose annehmen zu dürfen. Das Lumen zeigte eine ganz regelmäßige Endothelauskleidung, und es ergab sich durchaus kein Anhaltspunkt, eine Thrombophlebitis anzunehmen. Es ließe sich vielleicht auch denken, daß die einmal stark erweiterten Venen durch Kontraktion der Uteruswandung zusammengedrückt worden wären. Aber, wie bereits erwähnt, fanden wir auch eine echte Verdickung von verschiedener Beschaffenheit an deutlich erweiterten Stellen. Leider ist bei diesen Fällen in der Anamnese nicht bekannt, ob die Individuen einmal geboren hatten. Dadurch aber, daß wir bei beiden Fällen ziemlich starke Ablagerungen von hämatogenem Pigment in der Mukosa und der Submukosa nachweisen konnten, die höchstwahrscheinlich für Spuren von Gravidität sprechen, und dadurch, daß wir bei einer 31jährigen Pluripara, welche vor drei Wochen die dritte Entbindung durchgemacht hatte, einen ganz analogen Befund konstatieren konnten, möchten wir annehmen, daß die genannten phlebosklerotischen Veränderungen höchstwahrscheinlich mit der Gravidität in innigster Beziehung standen. Der letztgenannte Fall ist dadurch charakteristisch, daß die Veränderungen hauptsächlich in der innern Hälfte der Uteruswand vorhanden und die Arterien fast gar nicht verändert waren.

Da wir geglaubt haben, daß die so starke Veränderung der Venen bei der puerperalen Involution des Uterus allerdings eine ungewöhnliche Erscheinung ist, haben wir hier diese drei Fälle mit besonderer Ausführlichkeit angegeben.

Nach Balin sind die Venenwandungen bei der Involution durchschnittlich überaus dünn; Verdickungen der Intima wurden nur ausnahmsweise beobachtet.

Broers hat auch beobachtet, daß die Venen eine dünne Wand haben und durch die Uterusverkleinerung zusammengedrückt sind.

Von den 16 untersuchten Frauen in einem Alter von 31 bis 40 Jahren konnten wir in 10 Fällen (62,4 %) gewisse Veränderungen in den Gefäßen konstatieren.

In diesem Alter traten alle produktiven und degenerativen Prozesse an der Gefäßwandung viel stärker auf sowohl bezüglich der Häufigkeit als des Grades der Veränderung. Verdickungen der Arterienintima waren in allen zehn Fällen nachzuweisen; auch

waren sie hier ausschließlich auf die großen und mittelgroßen Arterien im äußeren und mittleren Drittel der Uteruswand beschränkt. Die Intima der kleinen Arterien blieb gewöhnlich vollständig unverändert, während die Media und die Adventitia manchmal sehr starke Veränderungen zeigten. Manche verdickte Intima war noch von bindegewebiger Natur; nur in wenigen Fällen war eine geringe hyaline Degeneration derselben zu sehen. Eine hyaline Degeneration der Media, die manchmal gegen die Intimaveränderung viel auffälliger war, war in den meisten Fällen konstatierbar.

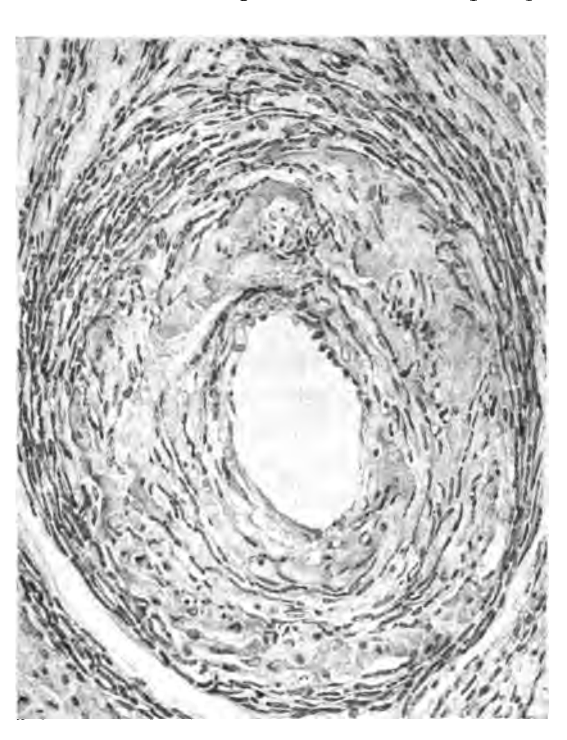


Fig. 3. 31 jährige Frau. Hyaline Degeneration der Media einer mittelgroßen Arterie mit konzentrischer Verengerung des Lumens.

Das Auftreten der hyalinen Umwandlung der Media war gewöhnlich nicht in den großen Gefäßen erkennbar, es beschränkte sich ausschließlich auf die mittelgroßen und kleinen Arterien. Bei Individuen, die sich dem Ende der dreißiger Jahre näherten, war die Degeneration der kleinen Arterien in der Submukosa schon ziemlich bedeutend aufgetreten.

Das Auftreten der hyalinen Substanz in der Media war bei gröberen Arterien sehr unregelmäßig; es war entweder durch die hyaline Degeneration namentlich mit Vorliebe die innere Hälfte der Media im Zusammenhange mit der aufgequollenen Elastica

ergriffen, oder dieselben Substanzen waren unregelmäßig zwischen den einzelnen glatten Muskelzellen der Media als schollige Masse aufgetreten, und die glatten Muskelzellen waren dadurch zusammengedrängt (Textfig. 3). In den kleinen Arterien war die Degeneration der Media gewöhnlich röhrenförmig aufgetreten.

Hypertrophische Mediaverdickungen der gröberen Arterien waren bei einigen Pluriparen zu konstatieren.

Die Adventitia bot in diesem Alter gewöhnlich keine auffallende Veränderung dar. Wir haben nur in einem Falle bei einer 31 jährigen Frau eine röhrenförmige hyaline Aufquellung der Adventitia in einigen kleinen Arterien ohne Veränderung der Media und der Intima beobachtet. In einigen Fällen war das perivaskuläre Gewebe, auffallend insbesondere das perivenöse, in ziemlich großem Umfange verbreitert und in ein kernloses, körniges oder feinfaseriges Gewebe umgewandelt. Diese Herde hatten teils konzentrisch die Gefäße umgeben und waren gegen die Muskulatur ganz scharf abgegrenzt, teils waren sie ganz allmählich in das intermuskuläre Bindegewebe übergegangen.

In den nach Weigert gefärbten Präparaten haben wir konstatiert, daß diese strukturlosen Herde vollständig von feinfaserigen, knäuelförmigen, elastischen Fasern durchsetzt waren. Diese Veränderungen fanden sich ausschließlich in der äußeren Hälfte der Uteruswand, wo die elastischen Elemente im intermuskulären Gewebe ziemlich stark vermehrt waren (Textfigur 4).

Abgesehen von einem Fall der Phlebosklerose, den wir schon an anderer Stelle mitgeteilt haben, waren die Venen in diesem Alter verhältnismäßig wenig verändert. Nur in einigen Fällen beobachteten wir eine mehr oder weniger starke Verdickung der ganzen Wandung der großen Venen.

In 8 Fällen, die wir bei Individuen in einem Alter von 41 bis 50 Jahren zu beobachten Gelegenheit hatten, zeigten 6 davon (75 %) Gefäßveränderungen.

Am Anfang der vierziger Jahre findet man denjenigen Fall, bei welchem die Veränderung nur durch die geringen fibrösen Verdickungen der Intima der großen Arterien vertreten ist, ohne daß sich eine degenerative Veränderung in der Intima oder der Media zeigt.

Am Ende der vierziger Jahre dagegen waren die degenerativen Prozesse sowohl in der Media als auch in der verdickten Intima in fast allen Fällen wahrzunehmen.

Bei einer 48jährigen Frau, einem Fall, den wir als typisch in diesem Alter anführen dürfen, waren die Veränderungen der Gefäße folgende: leichte Verdickungen und hyaline Degeneration der Intima der großen Arterien ohne starke hyaline Degeneration der Media; diffuse oder unregelmäßige Degeneration der Media der mittelgroßen und kleinen submukösen Arterien ohne oder mit nur geringer Verdickung der Intima usw.

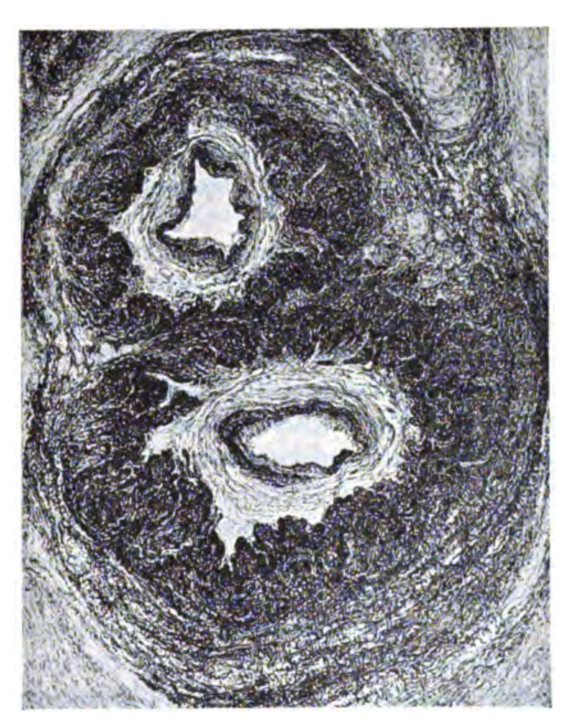


Fig. 4. Enorme Wucherung der adventitialen elastischen Fasern (Färbung nach Weigert).

Wie im oben beschriebenen Fall war die degenerative bzw. die hyaline Umwandlung der Media besonders an den mittelgroßen und kleinen Arterien auffallend, während die fibröse Verdickung bzw. die hyaline Degeneration der Intima mit Vorliebe in den großen Arterien aufgetreten war.

Ausnahmsweise fanden wir an einigen kleinen Arterien auch eine unregelmäßige hyaline Umwandlung der Intima ohne Veränderung in der Media und Adventitia.

Veränderungen der Venen sind in diesem Alter noch nicht bedeutend; nur in einigen Fällen waren ziemlich starke Verdickungen nachweisbar.

Perivaskuläre Wucherungen der elastischen Elemente, die schon bei den Individuen in einem Alter von 30 Jahren und darüber ziemlich deutlich erkennbar waren, waren in diesem Alter sehr stark aufgetreten, und zwar ausschließlich in der äußeren Hälfte der Uteruswandung. In einigen Fällen war die Veränderung nicht nur in der Umgebung der Venen, sondern auch ziemlich stark in der Peripherie zu erkennen.

Bei 18 untersuchten Frauen in einem Alter von 51 bis 60 Jahren waren im ganzen in 15 Fällen (83 %) mehr oder weniger starke Gefäßveränderungen zu konstatieren. Produktive, event. regressive Prozesse waren in allen Schichten der Uteruswandung schon außerordentlich stark aufgetreten, sogar an den Gefäßen von allen möglichen Größen.

Wesentliche Veränderungen an und für sich waren im Vergleich mit den Individuen in einem Alter von 40 Jahren und darüber nicht vorhanden; doch ergab sich ein großer gradueller Unterschied.

Die hyaline oder körnige Umwandlung der verdickten Intima, die in den vierziger Jahren nicht in allen Fällen nachweisbar war, war in diesem Alter bei fast allen verdickten Intimen der großen Arterien aufgetreten. Hyaline Degenerationen hauptsächlich an den mittelgroßen und kleinen Arterien waren auch in diesem Alter verhältnismäßig wenig aufgetreten; sie waren jedoch proportional viel häufiger an den großen Arterien nachzuweisen als in den vierziger Jahren.

Hyaline Massen traten nicht immer gleichmäßig auf; manchmal erfolgte ihre Ablagerung mit Vorliebe in die innere oder äußere Hälfte der Media, ab und zu auch unregelmäßig zwischen die einzelnen Muskelzellen.

Ziemlich häufig war die Umwandlung der Intima, weniger isolierte Verdickung und hyaline Umwandlung der Adventitia an den kleinen Arterien in der inneren Hälfte der Uteruswand nachweisbar.

Ausnahmsweise fanden wir in zwei Fällen bei Individuen anfangs der fünfziger Jahre mehr oder weniger starke Kalkablagerung in der veränderten Arterienwandung, die wir sonst kaum früher als bei einer Dreiundsechzigjährigen wahrnehmen konnten.

Es handelte sich um eine 52jährige und um eine 54jährige Frau, welche beide schon fünfmal geboren hatten.

Bei der ersteren waren die ganzen Wandungen einiger großer und mittelgroßer Arterien außerordentlich stark verdickt und gleichmäßig hyalin umgewandelt, so daß man die Grenze zwischen der Intima und der Media nicht mehr unterscheiden konnte. Hier waren die kalkigen Massen in homogener und scholliger Form sehr stark abgelagert. Dort, wo die einzelnen Schichten der Wandung noch etwas voneinander unterscheidbar waren, fand sich die Kalkablagerung entweder ausschließlich in der Media oder in der Intima, doch immer in scholliger Beschaffenheit. Bei letzterer war die Kalkablagerung nicht so stark wie bei ersterer und nur auf die verdickte Intima der großen Arterien beschränkt.

Was die Venen anlangt, so ließen sich, im Vergleich zu den Veränderungen in den Arterien, solche Veränderungen der Wandung hier gewöhnlich nur schwach wahrnehmen; jedoch zeigten sich mehr oder weniger starke Verdickungen der ganzen Wandung an den großen und kleinen Venen. Es waren knotige, zirkumskripte Verdickungen und manchmal auch eine ziemlich starke hyaline Umwandlung konstatierbar.

Merkwürdig ist, daß bei einer 57jährigen Frau die Venen eine sehr starke Veränderung resp. eine fibröse diffuse Verdickung zeigten, während an den Arterien nur eine sehr leichte fibröse Intimaverdickung der großen Arterien und ebenso ein sehr leichtes Auftreten der hyalinen Substanz wahrnehmbar war.

Die adventitialen Wucherungen der elastischen Fasern waren in manchen Fällen ziemlich stark.

Bei allen Frauen über 60 Jahren — und zwar hatten wir 24 Fälle beobachtet, nämlich: 14 sechzigjährige, 9 siebzigjährige und eine zweiundachtzigjährige — konnten wir insgesamt sehr starke Veränderungen an den Gefäßen im Uterus nachweisen.

Verkalkung der degenerierten Wandungen, die in den fünfziger Jahren verhältnismäßig selten, in den vierziger Jahren niemals nachweisbar war, ließ sich in den meisten Fällen (8 : 14) bei Sechzigjährigen konstatieren.

In den meisten Fällen waren die Kalkablagerungen hauptsächlich an den äußeren Partien der verdickten Intima der großen Arterien aufgetreten entweder als eine feinkörnige Masse oder als dichtes Konkrement. Manchmal waren die diffusen Kalkablagerungen auch in der hyalin umgewandelten Media ohne starke Veränderung der Intima.

In einigen Fällen waren die ganzen Wandungen der großen und mittelgroßen Arterien außerordentlich stark verdickt und

vollständig in ein Kalkrohr mit sehr stark verengertem Lumen umgewandelt.

Bei den über 70jährigen Frauen waren dieselben Veränderungen fast in allen Fällen zu finden; nur einige Ausnahmen waren zu bemerken. All die möglichen Veränderungen, wie wir sie bei Fünfzigjährigen beschrieben haben, waren hier in allen Fällen sehr stark aufgetreten.

Ausnahmsweise zeigten die kleinen Arterien eine sehr starke Aufquellung und hyaline Umwandlung sowohl in der Intima als auch in der Media mit ziemlich starker Verengerung des Lumens, während die gröberen Gefäße außer einer sehr leichten hyalinen Umwandlung der Intima an den mittelgroßen Arterien fast unverändert waren.

In diesem Alter konnten wir auch manchmal eine sehr starke fibröse oder hyaline Verdickung der Venen in den Fällen konstatieren, in denen die großen und kleinen Arterien verhältnismäßig wenig verändert waren.

Die erwähnten Gefäßveränderungen des Uterus in den verschiedenen Lebensjahren sind im Uteruskörper beobachtet worden.

Was die Cervix und die Portio vaginalis anlangt, waren die Gefäßveränderungen fast immer verhältnismäßig unbedeutend gegen das starke Auftreten der Veränderungen im Corpus. Wir haben nicht wenige Fälle, in welchen die Zervikalgefäße durch leichte Verdickung der Intima oder durch leichte hyaline Umwandlung der Media nur sehr gering verändert geblieben waren, während die Corpusgefäße sehr starke produktive eventuell regressive Veränderungen, sogar auch starke Kalkablagerung zeigten.

Wie wir am Anfang dieser Arbeit angeführt haben, hat Simmonds schon bei vierzigjährigen Individuen sehr häufig sklerotische Veränderungen konstatiert. Aus der Beobachtung, daß die Arteriosklerose bisweilen völlig auf den Uterus beschränkt sein kann, hat er geschlossen, daß diese Prozesse im Zusammenhang mit den nach dem Puerperium normalerweise an den Gefäßen sich abspielenden Umwandlungen stehen.

In der Tat haben wir, wie erwähnt, weniger oft in den zwanziger, ziemlich häufig in den dreißiger Jahren sklerotische Veränderungen in den Uterusgefäßen wahrgenommen. Wir nehmen auch den

bedeutenden Einfluß der Geburt auf das Auftreten der Arteriosklerose deshalb an, weil es sich bei denjenigen Individuen, die schon in den zwanziger und dreißiger Jahren sklerotische Veränderungen der Uteringefäße zeigten, zum allergrößten Teile um solche handelte, die schon mehr als einmal geboren hatten, und ferner deshalb, weil die Pluriparen gewöhnlich stärkere Veränderungen an den Gefäßen zeigten als die Nulliparen.

Außer den drei Fällen von Phlebosklerose, die wir oben ziemlich genau beschrieben haben, haben wir namentlich auch bei einer 33jährigen Frau, die bereits fünfmal geboren hatte, eine ungleichmäßige Verdickung der Intima der großen Arterien mit enormer Verdickung der Media und eine starke konzentrische Verdickung und starke hyaline Umwandlung der Intima und der Media in den mittelgroßen Arterien beobachtet, während sonst die Gefäßveränderung in diesem Alter gewöhnlich auf eine geringe Intimaverdickung der großen Arterien beschränkt ist.

In zwei Fällen, anfangs der fünfziger Jahre, bei welchen eine starke Verkalkung der Arterien nachweisbar war, handelte es sich ebenfalls um solche Frauen, die schon fünfmal geboren hatten.

Wir glauben die genannten Veränderungen besonders hervorheben zu müssen, da F r e u n d in seiner umfangreichen Arbeit angegeben hat, daß er nur einmal bei einer 31jährigen Pluripara eine allgemeine Sklerose fand und auch nur einmal bei einer 55jährigen s p ä r l i c h e Kalkablagerungen in der sklerotischen Wand einer Ringarterie antraf.

Wir glauben aber nicht, daß die präsenile Arteriosklerose des Uterus immer mit der stattgehabten Geburt im Zusammenhang steht.

Wir haben oft bei verhältnismäßig jungen Frauen, die sicher noch niemals geboren hatten, ziemlich ausgedehnte Arteriosklerose des Uterus wahrgenommen.

Gegen Ende der dreißiger Jahre kommt nicht sehr selten starke Arteriosklerose bei Nulliparen vor: bei einer 38jährigen Nullipara z. B. zeigte der Uterus ziemlich starke Gefäßveränderungen, namentlich unregelmäßiges Auftreten der hyalinen Degeneration in der Media einiger großen Arterien, leichte Verdickung und hyaline Umwandlung der Intima der mittelgroßen Arterien,

röhrenförmige hyaline Degeneration der kleinen Arterien mit nicht verdickter Intima usw. Bei einer anderen 38jährigen Nullipara fanden wir außer mäßiger Verdickung der Intima und unregelmäßiger hyaliner Degeneration der Media in mittelgroßen Arterien und außer geringer hyaliner Umwandlung der Intima einiger kleiner submuköser Arterien auch eine mäßig starke Verdickung der mittelgroßen Venen.

Wir glauben also ohne weiteres schließen zu dürfen, daß der Uterus unabhängig von der Geburt schon eine Prädilektionsstelle für die Arteriosklerose ist.

Die folgende Tabelle klärt uns über die Verhältnisse des Auftretens der Veränderungen in der Aorta, dem Herzen und den Uteri der über 40 Jahre alten Frauen auf, bei welchen die Veränderungen der betreffenden Organe in den Protokollen angegeben waren.

Aus dieser Tabelle kann man schon ersehen, wie die sklerotischen Veränderungen hauptsächlich die Uteringefäße befallen.

Man sieht in den meisten Fällen der vierziger und fünfziger Jahre das Auftreten sehr starker Veränderungen in den Uteringefäßen, während die Aorta, abgesehen von der luetischen Endoaortitis, fast gar nicht oder sehr wenig verändert war.

Auch bei 60 und 70 Jahre alten Frauen findet man ab und zu dieselben Verhältnisse.

Wir möchten nun genau darlegen, ob und wie die nach dem Puerperium an den Gefäßen sich abspielenden Umwandlungen von den normalen, senilen oder präsenilen Gefäßveränderungen des Uterus wesentlich verschieden sind.

Nach Broers finden während des Puerperiums in der Arterienwand drei Veränderungen statt, nämlich: eine in das Lumen sich erstreckende unregelmäßige Verdickung, ein Auftreten von Fett und eine Vakuolenbildung, welch erstere auf einer Wucherung der Intima beruht.

Nach der Untersuchung von Balin ergibt sich:

a) ein Teil der Blutgefäße in der Uterussubstanz obliteriert nach der Geburt durch Bindegewebswucherung der Intima, während ein anderer Teil hierdurch nur sehr verengert wird;

b) in den obliterierten Gefäßen geht die Media durch Verfettung ihrer Muskelfasern zugrunde;

Alter	Veränderungen der Uteringefäße	Veränderungen des übrigen Gefäßsystems
43 J. Nr. 53.	Mäßige fibröse Verdickung der großen Arterien, geringe hyaline Degeneration der Media und der Adventitia der mittelgroßen Arterien.	Chron. luet. Endaortitis: ganze Aortenwandung in toto schwer verdickt, Intima unregelmäßig feinfaltig gerunzelt. Unterhalb der Nierenarterien Intima ganz glatt.
48 J. Nr. 56.	Leichte Verdickung und hyaline Degeneration der großen Arterien, hyaline Degeneration der Media der mittelgroßen Arterien, hyaline Degeneration der kleinen submukösen Arterien.	Herz mäßig groß. Aortenintima durchsichtig.
50 J. Nr. 37.	Konzentrische Intimaverdickung der großen Arterien, hyaline Degeneration und geringe Intimaverdickung der mittelgroßen Arterien, röhrenförmige hyaline Degeneration der kleinen Arterien, ziemlich starke Verdickung der Venen.	Leichte Sklerose der Aortenklappen; chronische fibröse Endaortitis (luetisch?). Aortenintima zeigt kleine bis linsengroße beerartige Verdickungen; Intima der Koronararterien zeigt keine Einlagerung.
51 J. Nr. 68.	Verdickung und hyaline Degeneration der Intima der großen Arterien mit geringer hyaliner Umwandlung der Media, starke hyaline Degeneration der Media.	Die Intima der großen Gefäße ohne Besonderheiten.
51 J. Nr. 72.	Hyaline Degeneration der Intima der großen Arterien, hyaline Degeneration der Media der mittelgroßen Arterien mit geringer Verdickung der Intima.	Braune Atrophie des Herzens. Aortenintima stark runzlig mit kleinen Fältelungen; Pulmonalis glatt.
52 J. Nr. 75.	Starke Verdickung, hyaline Degeneration der ganzen Wandung der großen und mittelgroßen Arterien mit starker Verkalkung; hyaline Umwandlung der kleinen Arterien.	Leichte chron. fibr. Endokarditis und Insuffizienz der Aortenklappen und Mitralis. In den Koronargefäßen finden sich in der Wand vorspringende gelbliche, fleckige Einlagerungen.
53 J. Nr. 18.	Leichte hyaline Degeneration der feineren Arterien; ziemlich starke Verdickungen der Venen.	Intima der Aorta fast in der ganzen Ausdehnung glatt.

Alter	Veränderungen der Uteringefäße	Veränderungen des übrigen Gefäßsystems
54 J. Nr. 42.	Starke Verdickung und hyaline Degeneration der Intima der großen Arterien mit unregelmäßiger hyaliner Degeneration der Media, hyaline Umwandlung der inneren Hälfte der Media der mittelgroßen Arterien, hyaline Umwandlung der kleinen Arterien.	Aortenwandungen zeigen kleine, beerartige Prominenzen, die sich zum Teil in der Intima der Koronararterien vorfinden.
57 J. Nr. 57.	Leichte fibröse Verdickung der Intima der großen Arterien, leichte hyaline Umwandlung der Media in den kleinen Arterien, ziemlich starke Verdickung der kleinen und großen Venen.	Aortenintima fast ganz frei.
57 J. Nr. 31.	Verhältnismäßig leichte Intimaverdickung der mittelgroßen und großen Arterien; hyaline Aufquellung der Adventitia der kleinen Arterien.	Verdickung in der Aorta (postluetisch?), Koronararterien gut weit.
63 J. Nr. 84.	Sehr starke Verdickung und hyaline Degeneration der Intima und starke hyaline Umwandlung der Media in den großen und mittelgroßen Arterien mit ausgedehnten Verkalkungen.	Hochgradige Sklerose der Kranzarterien des Herzens. Rigide Aortenintima mit leichten fibrösen Prominenzen.
63 J. Nr. 54.	Ziemlich starke Verdickung und hyaline Degeneration der Intima der großen und mittelgroßen Arterien mit feinkörnigen Kalkablagerungen, hyaline Aufquellung der Intima der kleinen Arterien.	Die Aorta namentlich in ihren unteren Partien mit ausgedehnten scheibenförmigen Kalkablagerungen.
65 J. Nr. 73.	Starke Verdickung der Intima der großen und mittelgroßen Arterien mit Kalkablagerungen, die Media teilweise hyalinös umgewandelt; ziemlich starke hyaline Aufquellung der kleinen Gefäße.	In der Aortenintima einige kleine, gelblichweiße Einlagerungen. In den Koronararterien deutlich gelbe verkalkte Einlagerungen.

Alter	Veränderungen der Uteringefäße	Veränderungen des übrigen Gefäßsystems
65 J. Nr. 67.	Außerordentlich starke Verdickung der Intima der großen Arterien mit diffusen Kalkablagerungen; das Lumen manchmal vollständig verstopft; sehr starke Verkalkung der Media der mittelgroßen Arterien; hyaline Umwandlung der Intima der kleinen Arterien.	Intima der Aorta mit kleinen, beetartigen Prominenzen durchsetzt.
69 J. Nr. 69.	Starke Verdickungen der Intima der großen Arterien mit Kalkablagerungen; starke hyaline Umwandlung und Verkalkung der Media der mittelgroßen Arterien, hyaline Umwandlung der Intima der kleinen Arterien.	Intima der großen Gefäße ist glatt. Intima der Koronararterien glatt.
69 J. Nr. 25.	Die Intima und die innere Hälfte der Media stark verdickt und verkalkt; diffuse hyaline Degeneration der Intima und Media der kleinen Arterien.	Mäßige Sklerose der Aortenklappen. In den Koronargefäßen ist die Intima mit gelblichen Flecken durchsetzt, Lumen verengert.
69½ J. Nr. 60.	Leichte hyaline Degeneration der Intima der mittelgroßen Arterien, sehr starke hyaline Degeneration der Intima und der Media der kleinen Arterien.	Chronische, verkalkte, stenosierende Endokarditis der Aortenklappen. Aorta im allgemeinen glatt, zart, nur wenige beerartige Stellen. Koronararterien zeigen eine mit kalkigen Platten durchsetzte Intima.
75 J. Nr. 27.	Starke Verdickung und Verkalkung der Intima der großen Arterien. hyaline Umwandlung der ganzen Wandung der mittelgroßen Arterien. Die kleinen Arterien sind hyalin verdickt.	Aortenintima zeigt flache, gelbe Erhabenheiten. Sklerose der Basilararterien.
76 J. Nr. 93.	Leichte Verdickung und hyaline Umwandlung der Intima der großen und mittelgroßen Arterien, starke hyaline Entartung der ganzen Media und Intima der kleinen Arterien.	Sehr starke Sklerose der Aortenklappen und der Koronararterien.

Alter	Veränderungen der Uteringefäße	Veränderungen des übrigen Gefäßsystems
77 J. Nr. 65.	Verdickung der Intima der großen Arterien mit feinkörnigen Kalkablagerungen, Intimaverdickung und Verkalkung der Media der mittelgroßen Arterien, starke hyaline Degeneration der kleinen Arterien.	Chronische fibröse und verkalkte Endarteritis der Aorten- und Mitralklappen. Aorta und Koronararterien stark verdickt und verkalkt.
78 J. Nr. 64.	Außerordentlich starke Verdickung und diffuse hyaline Degeneration der Intima und Media der großen und mittelgroßen Arterien mit leichten Kalkablagerungen. Ziemlich starke hyaline Aufquellung der Intima der kleinen Arterien.	Gehirnerweichung; ausgedehnte Arteriosklerose; die Kranzarterien zeigen eine glatte, mit wenig atheromatösen Einlagerungen durchsetzte Intima.

c) in den fortbestehenden Gefäßen verfällt die Media nur teilweise dem Schwunde und läßt sich ein Ersatz der verfetteten Muskelelemente durch kleinere solche Elemente annehmen usw.

Theilhaber hat auch beobachtet, daß Verdickungen der Wandung sich immer finden, wenn eine Geburt voranging, mag sie auch schon in sehr jungen Jahren stattgefunden haben.

Die vorübergehenden Involutionsveränderungen im Puerperium, nämlich die Vakuolenbildung oder die Verfettung der Media usw. sind aber nicht der Gegenstand unserer diesmaligen Untersuchung.

Die Intimaverdickung ist keine spezifische Graviditätsveränderung.

Wie schon erwähnt, hat Pankow eine charakteristische Graviditätsveränderung der Uteringefäße angenommen und behauptet, daß die Sklerose allein niemals solche Bilder erzeuge, wie er sie in jedem Uterus, der geboren habe, an den kleinen Gefäßen nachweisen könne.

Es handelt sich um eine eigenartige Anordnung, Vermehrung und Umwandlung des elastischen Gewebes der Gefäßwände. Nach seinen Angaben sieht man in den Arterien im inneren Drittel der Uterusmuskulatur vielfach nach außen von dem Endothel eine äußerst feine Elastica interna, die manchmal vollständig fehlen kann. Hieran schließt sich nach außen eine meist nur schmale Zone

von Ringmuskulatur, die dann unmittelbar in ein breites, unregelmäßig geformtes, elastisches Band übergeht, das die Dicke der übrigen Gefäßwand oft um das Mehrfache übertrifft. Diese Hülle liegt dem Uterusmuskelgewebe direkt an. In den Veränderungen der Venen hat er zwei Typen unterschieden. Einmal findet man außerhalb des Endothels eine bindegewebig muskulöse, nicht selten in Polstern gegen das Lumen vorspringende Schicht; an diese grenzt unmittelbar eine gewöhnlich zirkulär, manchmal nur sichelförmig angeordnete elastoide Hülle, die sich dann direkt an die Muskulatur des Uterus anlegt. In andern Fällen stellt die meist gleichfalls unregelmäßig vorgebuchtete Venenwand ein regelloses Gemisch von Muskulatur, Bindegewebe und elastischen Fasern oder Schollen dar, das ein infolge der Wandvorbuchtung ganz unregelmäßig geformtes Lumen begrenzt.

Nach unsern Untersuchungen ist die hyalin-elastoide Substituierung und die adventitiale Wucherung der elastischen Fasern oder Schollen eine ganz gewöhnliche Veränderung im Uterus; es war nämlich die perivenöse, mehr oder weniger ausgedehnte Wucherung der elastischen Elemente bei den meisten über 40 Jahre alten Frauen wahrzunehmen; sogar bei jener 38jährigen Frau, die noch niemals geboren hatte, war wie bereits oben geschildert, die Veränderung ziemlich stark ausgesprochen. Diese Wucherung der elastischen Elemente konnte man schon in Hämatoxylineosinpräparaten als einen strukturlosen, körnigen, blaßrot gefärbten Herd konstatieren.

Wir glauben, daß diejenige Veränderung, welche Kahlden als eine inselförmige, kernlose Veränderung der Uterusmuskulatur in der Umgebung besonders stark veränderter Gefäße gezeigt hat und welche von Simmonds als ausgedehnte nekrotische Herde mit völligem Kernschwund in dem die Arterien umgebenden Gewebe bezeichnet wurde, wahrscheinlich wenigstens zum Teil der oben genannten Wucherung der elastischen Elemente entspricht.

Was die Vermehrung der elastischen Fasern in der verdickten Intima der Uteringefäße betrifft, so möchten wir in völliger Übereinstimmung mit Woltke annehmen, daß die Veränderung in den Uteringefäßen den von Dmitrijeff bei Arteriosklerose gefundenen Veränderungen ganz analog ist, und daß die Bedingun-

gen zur Vermehrung des elastischen Gewebes in der Intima der Uterusgefäße im Puerperium noch günstiger sind wie sonst.

D i t t r i c h hat früher über das Verhalten der Muskulatur und der Gefäße des puerperalen Uterus unter pathologischen Verhältnissen namentlich bei den puerperalen und nicht puerperalen, akuten und chronischen Infektionsprozessen gearbeitet. Er fand außer den Intimaveränderungen einen feinkörnigen oder scholligen Zerfall der Arterienmedia.

Wir haben aber aus der neuerlichen Arbeit von W i e s e l gelernt, daß im Verlauf akuter Infektionskrankheiten eine starke Veränderung die Gefäße des ganzen Körpers heimsucht. Er hat die Krankheiten in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe wird vorzüglich durch schwere Degeneration des elastischen Gewebes charakterisiert: Diphtherie, Typhus, Pneumonie, Influenza. Die zweite betrifft Erkrankungen mit dem Schwund der Muskulatur: Scharlach, septische und pyämische Prozesse.

Wir können also nicht mit Sicherheit sagen, ob und wieweit im puerperalen Uterus die von D i t t r i c h erwähnte Veränderung charakteristisch ist.

Was die klimakterischen Uterusblutungen, die sog. Apoplexia uteri betrifft, so finden wir in der Literatur ziemlich zahlreiche Mitteilungen.

R e i n i c k e hat vier Fälle von Totalexstirpation des Uterus infolge bedrohlicher, andauernder Blutungen beschrieben, in denen er mikroskopisch eine Verdickung der Adventitia und Muscularis ohne Beteiligung der Intima konstatieren konnte. Er behauptet, daß nicht der Uterus selbst infolge der innerhalb des Myometriums eingetretenen Bindegewebshypertrophie eine gewisse Starrheit erlangt hat, welche die Gefäße mehr oder minder in ihren Kontraktionen hindert, sondern daß die Gefäße selbst der primäre Sitz einer spezifischen Erkrankung sind.

K a h l d e n beobachtete acht Fälle von Apoplexia uteri, und er fand b e i a l l e n Hand in Hand mit einer hämorrhagischen Infiltration der Schleimhaut eine äußerst charakteristische Veränderung an den Gefäßen der Uteruswand: hochgradige Verengerung des Lumens und bedeutende Verkalkung der Wände, inselförmige kernlose Veränderung der Uterusmuskulatur in der Umgebung

usw. Er kommt schließlich zu der Annahme, daß die Blutungen durch einen rückläufigen Blutstrom bedingt seien.

Andere Autoren, welche sich mit diesem Thema beschäftigt haben, wie Klob, Dittrich, Palmer usw. nehmen den innigsten Zusammenhang von Blutung und Arteriosklerose des Uterus an.

Die Simmondssche Arbeit ist besonders bemerkenswert. Nach seiner Beschreibung zeigen die Arterien in ihren normal dicken Wänden meist neugebildete elastische Fasern der Intima und Media sowie Platten elastischen Gewebes. Die Media trägt Zeichen der hyalinen Degeneration und Kalkablagerung in Ringform. Die beiden Veränderungen der Gefäße: starke Verengerung des Lumens und der Verlust ihrer Kontraktilität lassen es möglich erscheinen, daß unter geeigneten Verhältnissen schwere Zirkulationsstörungen vorkommen. Da mikroskopisch und chemisch nachgewiesen ist, daß es sich um frische Blutungen handelt, so glaubte er, daß es sich um agonale (präagonale) Erscheinungen handelt: geschwächte Herzkraft mit sinkendem Blutdruck.

Theilhaber glaubt, daß infolge der Entzündung in der Umgebung des Uterus sich in der Gebärmutter kollaterale Hyperämie mit konsekutivem Ödem des Parenchyms herausbildet, und daß die Folge davon eine mangelhafte Funktion der Uterusmuskulatur, eine Atonie sei, welche häufig zu Metrorrhagien Veranlassung gebe.

Von den über 60 Jahre alten, von uns untersuchten Frauen haben wir in acht Fällen mehr oder weniger starke diffuse Blutungen in der Uterusschleimhaut festgestellt. Wir möchten ohne weiteres die Simmondssche Ansicht bestätigen, daß bei jeder dritten bis vierten Frau jenseits der sechziger Jahre dieser Befund anzutreffen ist.

In allen acht Fällen waren die Blutkapillaren in der Schleimhaut sehr stark gefüllt und die Schleimhaut in mehr oder weniger großer Ausdehnung immer mit frischem Blut infiltriert, ohne Pigmentbildung zu zeigen. In einigen Fällen waren die Blutungen so stark, daß die Schleimhaut ganz dick blutig infiltriert und deutlich in die Höhle prominent war. Nirgend konnten wir eine nekrotisierende Veränderung in der Schleimhaut feststellen.

Wenn auch Theilhaber die Ursache der Blutung in das abnorme Verhalten der Uterusmuskulatur legt, fanden wir bloß in zwei Fällen, bei einer 78jährigen und bei einer 82jährigen Frau, die diffuse hämorrhagische Infiltration in der Muskulatur, jedoch immer fortschreitend von der Schleimhaut aus.

Von unseren Befunden glauben wir in Übereinstimmung mit Simmonds, daß in unseren Fällen diese Hämorrhagie in der Schleimhaut und der Muskulatur eine präagonale Erscheinung darstellt.

In der Tat finden sich in der Literatur Fälle mit alten hämorrhagischen Veränderungen im Uterus wenig.

Herxheimer hat einen echten hämorrhagischen Infarkt der weiblichen Beckenorgane bei einer 52jährigen Frau mit Embolie der Arteria hypogastrica dextra und von Hauptästen der sinistra und mit gangränösen Infarzierungen der Scheide und der Portio vaginalis beobachtet.

Dittrich bemerkte in zwei Fällen eine Apoplexie des Uterus mit hochgradiger Mazeration desselben bei normaler Größe des Organs. Sonst traf man in den meisten als Apoplexie bezeichneten Fällen eine frische Blutung.

Die Gefäßveränderungen waren in unseren Fällen allerdings sehr stark. Aber wir glauben, daß dabei die starken Veränderungen der feineren submukösen Gefäße eine wichtigere Rolle spielen als die Veränderungen der größeren, da wir in einigen Fällen der Apoplexie sehr starke Veränderungen in den submukösen kleinen Gefäßen bemerkten, während die größeren Gefäße verhältnismäßig wenig verändert waren.

Es scheint uns, als ob die Atrophie der Schleimhaut, welche im hohen Alter eine gewöhnliche Veränderung ist, mehr oder weniger durch die Gefäßveränderungen bedingt wird.

Wir glauben, daß diese atrophischen Veränderungen der Schleimhaut wegen der Auflockerung und der Abnahme der Widerstandsfähigkeit des Gewebes für das Auftreten der Blutung von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Es ist sehr merkwürdig, daß die atrophischen Veränderungen der Uterusmuskulatur, welche nach der einfachen Schätzung höchstwahrscheinlich mit den Gefäßveränderungen Hand in Hand vorzukommen scheint, in Wirklichkeit mit den letzteren gar keine Beziehungen zeigten.

Bei den Fällen, bei welchen die Gefäßveränderungen sehr stark aufgetreten waren, waren zuweilen keine atrophischen Erscheinungen vorhanden.

Ziemlich hochgradige Auflockerung der Muskulatur, und zwar die Atrophie der Muskelzellen mit intermuskulärer Wucherung des Bindegewebes waren manchmal schon am Anfang der fünfziger Jahre nachzuweisen.

In fast allen Fällen, selbst im hohen Alter, waren die atrophischen Veränderungen gewöhnlich nur auf die äußere Hälfte der Uteruswand beschränkt, während die innere Hälfte fast unverändert geblieben war.

Totale, hochgradige Atrophie der ganzen Uteruswandung haben wir nur am Ende der siebziger Jahre sowie bei einer Achtzigjährigen wahrgenommen. Zwischen den einzelnen atrophischen Muskelzellen war fast immer eine enorme Wucherung der feinen elastischen Fasern, entweder im Zusammenhang mit der oft erwähnten perivaskulären Wucherung der elastischen Elemente oder ganz unabhängig von denselben.

In der submukösen Schicht der Uteruswand fanden wir übereinstimmend mit dem Befunde von L. Jores, daß zwischen den Muskelbündeln und Muskelfasern elastisches Gewebe im Greisenalter im allgemeinen nicht vorhanden ist, abgesehen von Fällen der totalen Atrophie.

Diese Beziehung hängt höchst wahrscheinlich von dem genannten Zustande des Auftretens der Atrophie in der Uteruswand ab.

Wir bestätigen mit Sicherheit den Befund von Jores, daß nur an einigen Stellen der Submukosa bei gleichzeitiger Atrophie der Muskelbündel und Vermehrung des kollagenen Gewebes feine elastische Elemente auftreten.

Außer bekannten Involutionserscheinungen der Muskulatur im Puerperaluterus fanden wir bei einer 30jährigen Frau, welche schon fünfmal, zum letzten Male vor drei Wochen geboren hatte, eine diffuse Ablagerung von braunen, feinen Pigmentkörnchen in den einzelnen Muskelfasern, die wir in anderen Fällen niemals gesehen hatten.

Da die Hämochromatose in anderen Organen fehlte und die Frau, wie erwähnt, wiederholt geboren hatte, glauben wir diesen

Befund auch als eine seltsame Involutionserscheinung ansehen zu dürfen.

Die vorstehenden Untersuchungen möchten wir in nächststehende Schlußfolgerungen zusammenfassen:

I. Die durch Wucherungen der Langhansschen Zellschicht bedingten Intimaverdickungen der Uterinarterien waren schon im Kindesalter konstatierbar.

II. In den von uns untersuchten Fällen ließen sich die Veränderungen der Uteringefäße in folgenden Verhältnissen wahrnehmen:

1. 30 % bei den 17 bis 30 jährigen,
2. 62,4 % in den dreißiger Jahren,
3. 75 % in den vierziger Jahren,
4. 83 % in den fünfziger Jahren und
5. 100 % bei den über 60 Jahren alten.

III. Im Alter von 17 bis 30 Jahren charakterisiert sich die Arterienveränderung im Uterus durch eine fibröse Intimaverdickung der großen Arterien, ohne degenerative Veränderungen zu zeigen.

IV. Es scheint, daß die Gefäße des Uterus gegenüber den Blutgefäßen des übrigen Körpers eine Ausnahmestellung einnehmen, insofern als die sklerotischen Veränderungen frühzeitig mit degenerativen Prozessen der Media — hyaliner Entartung — verknüpft sind, welche stark in den Vordergrund treten können.

V. In den dreißiger Jahren fanden wir außer den Verdickungen und der leichten hyalinen Degeneration der Intima in den großen und mittelgroßen Arterien eine unregelmäßige oder röhrenförmige hyaline Degeneration der Media in den mittelgroßen und kleinen Arterien, seltener auch eine röhrenförmige Umwandlung der Adventitia der kleinen Arterien und knäuelartige Wucherung der perivaskulären elastischen Fasern.

VI. In den vierziger und fünfziger Jahren waren die oben erwähnten Veränderungen immer weiter vorgeschritten.

Am Anfang der vierziger Jahre war die hyaline Umwandlung der Media schon in den großen Arterien aufgetreten.

Kalkablagerungen waren erst am Anfang der fünfziger Jahre wahrzunehmen.

VII. Am Anfang der sechziger Jahre war die Verkalkung der ganzen Arterienwandung schon nicht selten.

Bei den über siebzig Jahre alten Frauen war die Verkalkung der Intima und der Media fast in allen Fällen zu finden.

Die anderen produktiven und degenerativen Veränderungen der großen und kleinen Arterien waren in allen Schichten des Uterus sehr stark aufgetreten.

VIII. Wir haben bei drei verhältnismäßig jungen Frauen eine eigentümliche starke Phlebosklerose im Uterus gefunden. Abgesehen davon waren die Veränderungen der Venen nicht bedeutend bis zu den fünfziger Jahren.

IX. Die Gefäßveränderungen im Uteruskörper waren gewöhnlich stärker als im Halse.

X. Man kann schließen, daß das Auftreten der Arteriosklerose im Uterus mit den stattgehabten Geburten in gewissen Beziehungen steht. Aber unabhängig von der Geburt ist der Uterus schon eine Prädilektionsstelle für die Arteriosklerose.

XI. Es war kein charakteristischer histologischer Unterschied der Arterienveränderungen zwischen den Nulli- und den Pluriparen wahrzunehmen.

XII. Die sog. Apoplexia uteri hängt hauptsächlich von den starken Veränderungen der feineren Arterien und von der Atrophie der Schleimhaut ab.

Literatur.

Simmonds, Über Blutungen des Endometriums bei Sklerose der Uterinarterien. Münch. med. Woch., 1900, Nr. 2, S. 52.

Hennig, Über die Uterinvenen in normaler und pathologischer Hinsicht. Dieses Arch. Bd. 131, S. 509, 1893.

Freund, R., Zur Lehre von den Blutgefäßen der normalen und kranken Gebärmutter. Halle 1904.

Pankow, Graviditäts, Menstruations- und Ovulationssklerose der Uterus- und Ovarialgefäße. Arch. f. Gyn. Bd. 80, S. 271.

Broers, Die puerperale Involution der Uterusmuskulatur. Dieses Arch. Bd. 141, S. 372.

Balin, Über das Verhalten der Blutgefäße im Uterus nach stattgehabter Geburt. Arch. f. Gyn. Bd. 15, S. 155.

Dittrich, Über das Verhalten der Muskulatur des Uterus unter pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 10, S. 15.

Theilhaber, Die Ursachen der präklimakterischen Blutungen. Arch. f. Gyn. Bd. 62, S. 415.
Wiesel, Über Gefäßveränderungen im Verlauf akuter Infektionskrankheiten. Wiener med. Woch., 1906, Nr. 1, S. 17.
Reinicke, Die Sklerose der Uterinarterien und die klimakterischen Blutungen. Arch. f. Gyn., Bd. 53, 1897, S. 349.
v. Kahlden, Über die sog. Apoplexia uteri. Zieglers Beitr. Bd. 23, 1898.
Woltke, Beiträge zur Kenntnis des elastischen Gewebes in der Gebärmutter und im Eierstock. Zieglers Beitr. Bd. 27, 1900, S. 27.
Dmitrijeff, Die Veränderung des elastischen Gewebes der Arterienwände bei Arteriosklerose. Zieglers Beitr. Bd. 22, 1897, S. 208.
Jores, L., Über die feineren Vorgänge bei der Bildung und Wiederbildung des elastischen Gewebes. Zieglers Beitr. Bd. 41, 1907, S. 167.
Palmer, Arteriosclerosis of Uterus. The American Journ. of obstetrics. Vol. 43, p. 30.
Herxheimer, Echter hämorrhagischer Infarkt im Gewebe der weiblichen Beckenorgane. Dieses Arch. Bd. 104, 1886, S. 21.

XXI.
Die sklerotische Erkrankung der Arterien nach Adrenalininjektionen.
Experimentelle Untersuchung.

Von

Dr. J. J. Schirokogoroff,

Assistenten am Pathologischen Institut der Universität Jurjew (Dorpat).

(Hierzu Taf. XIII.)

Schon viele Jahre beschäftigt man sich mit experimentellen Untersuchungen über den arteriosklerotischen Prozeß. So haben die russischen Autoren wie Kremjanski, Afanassieff, Kulbin, Bondareff, Lebenson und Tepljaschin die Wirkung des Alkohols auf die verschiedenen Organe untersucht, weisen kurz auch auf die Veränderungen in den Blutgefäßen hin. Mehr oder weniger ausführliche Beschreibung der Veränderungen in den Gefäßen nach Alkoholinjektionen finden wir bei Dujardin, Beaumetz, Jores und besonders in einer Monographie von Petroff. Die Wirkung von Blei haben Anino, Stieglitz, Maier, Lunz, Jores u. a. zum Gegenstand ihrer Untersuchungen gemacht. In der letzten Zeit

wurde von Adler und Hensel, Baylac die Wirkung von Nikotin auf die Gefäße beobachtet. Der Einfluß des Nervensystems auf die Erkrankung der Gefäße ist von Lewascheff, Gley et Mathieu, Bervoetz, Zechanowitsch, Fränkel und Jores experimentell untersucht. Die Wirkung auf die Gefäße bei Infektion wurde von französischen Autoren: Gilbert et Lion, Thérèse, Pernice, Boinet et Romary, Crocq experimentell untersucht. Die Wirkung auf die Gefäße durch Blutdruckveränderung wurde von Thoma und seinen Schülern — Beneke, Pekelharing und Sokoloff — studiert. Diese Verfasser haben den Einfluß desselben auf die unterbundenen, zwischen zwei Ligaturen liegenden Gefäße untersucht. Schließlich versuchte Jores bei Hunden und Kaninchen durch häufig wiederkehrende Erhöhung des Blutdrucks, bei Eingabe von Nebennierensubstanz Veränderungen in den Gefäßen zu erzielen, aber diese Versuche verliefen resultatlos. Mit ganz anderen Ergebnissen hat Josué sich dieselbe Idee zunutze gemacht, der im Jahre 1903 auch die Nebennierensubstanz, Adrenalin, in die Ohrvene der Kaninchen injiziert hat. Die Resultate waren bemerkenswert. Die Veränderungen in den Gefäßen waren sehr deutlich ausgesprochen und waren der menschlichen Arteriosklerose ganz analog. Bei einem Kaninchen, nach 8 Injektionen von je drei Tropfen der 1 ‰ Lösung des Adrenalins im Laufe von 5 Wochen fand er in der Aorta thoracica einen $1 \times 0{,}2$ cm großen Plaque, in der Aorta abdominalis einige Plaques derselben Art. Bei einem andern Tiere sind nach 16 Injektionen im Laufe von 40 Tagen in der Aorta thoracica und Aorta abdominalis ungefähr sechs verkalkte Plaques gefunden worden. Bei einem dritten Kaninchen fand er nach 20 Injektionen im Laufe von 3 Monaten neben denselben Veränderungen in der Aorta ein Aneurysma von der Größe einer Kaffeebohne.

Die Veröffentlichungen dieser Versuche von Josué gaben Anlaß, die Versuche auf verschiedene Art zu wiederholen. Seitdem erschienen in der Literatur verschiedene Mitteilungen, aus welchen man den Schluß ziehen kann, daß die Autoren fast gleichwertige Resultate ihrer Versuche erhalten haben. Jedoch was das Verhältnis der experimentellen Arteriosklerose beim Kaninchen zur menschlichen Arteriosklerose betrifft, sind die Meinungen ver-

schieden. In kurzer Ausführung bringe ich hiermit einen Überblick über die Literatur, die bis jetzt erschienen ist.

W. Erb jun. injizierte in die Ohrvene der Kaninchen von 2 kg Gewicht 0,1 bis 1,0 g einer 1‰ Adrenalinlösung. Die makroskopischen Veränderungen in den Gefäßen: aneurysmatische Erweiterung hauptsächlich in der Aorta thoracica und Aorta abdominalis, einmal war ein Aneurysma dissecans vorhanden. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß die Veränderungen im Anfange des Prozesses hauptsächlich in der Media ausgesprochen waren und darin bestanden, daß die Muskelfasern derselben stellenweise zugrunde gegangen sind, die elastischen Fasern gestreckt, unregelmäßig sich färbend, als ob sie gespalten wären. In späteren Stadien unterliegen die nekrotischen Herde der Verkalkung. Um die Verkalkungsherde herum sind Erscheinungen der Reaktion, die man gewöhnlich im Bezirke der Corpora aliena beobachtet. In der Intima sieht man Endothelverdickung. Adventitia und Vasa vasorum ohne Veränderungen. Der Prozeß ist der Kalkablagerung in der Media der Extremitätengefäße bei Greisen ähnlich und hängt von der Blutdruckerhöhung und giftigen Wirkung des Adrenalins auf die Muskelzellen der Media ab.

Rzentkowski injizierte in die Ohrvene von 4 Kaninchen je 3 Tropfen in 2 Tagen 1½ bis 3 Monate lang und hat zahlreiche Kalkherde in der Media aortae und Aneurysmabildung erhalten. Die Veränderungen sind schon nach 9 Tropfen vorhanden. Nach Angaben des Autors besteht der Prozeß in einer eigenartigen Kalzifikation der Aorta: „Calcificatio aortae localisata, aber nicht Atheromatosis aortae cum calcificatione secundaria.

Fischer hat Aneurysma dissecans in der Aorta beobachtet. Die mikroskopische Untersuchung zeigte herdartige Nekrose der Muskelelemente in der Media, infolge deren die elastischen Fasern sich nähern, dann folgt ihre Zersetzung und Bildung der kalkenthaltenden Herde.

Külbs hat in den Gefäßen zahlreiche Verdickungen der Wand, aneurysmatische Ausbuchtungen derselben und in einem Falle ein Aneurysma dissecans gefunden. Bei mikroskopischer Untersuchung — Nekrose der Muskelelemente der Media, die elastischen Fasern nähern sich einander, später folgt in diesen Fasern Kalkablagerung. Die Intima verdickt sich über den nekrotischen Herden der Media. Die Vasa vasorum sind ohne Veränderungen. Die Injektionen in die Trachea gaben ähnliche Resultate. Die subkutanen Injektionen sind resultatlos. Die Wirkung des Adrenalins steht nach dem Autor in Zusammenhang mit der Blutdruckerhöhung und toxischen Wirkung auf die Muskeln der Media.

Kurt Ziegler experimentierte an 8 Kaninchen verschiedenen Alters, denen er intravenöse Injektionen zum Teil subkutan machte. Injektionen in Dosen von 0,15 g der 1‰ Lösung von Adrenalin und in einem Falle Suprarenin. Die Tiere erhielten von 6 bis 59 Injektionen. Der Autor, wie andere, fand partielle Nekrose der Gefäßmuskulatur, die stellenweise in mittleren Teilen der Media beginnt, später aber bis zur Intima und Adventitia reicht. Entsprechend der herdförmigen Nekrose der Media ist die Adventitia gelockert,

zum Teil mit lymphocytenähnlichen freien Zellen durchsetzt. Die elastischen Fasern rücken zusammen, die Wand wird dadurch partiell verdünnt. Zu gleicher Zeit verbreitet sich in den nekrotischen Herden Bindegewebswucherung. Einlagerung von Kalksalzen, die schon am 6. Tage erfolgen kann, beginnt zunächst in der nekrotischen Muskelmasse, später in den elastischen Fasern, ohne daß sie ihre spezifische Färbbarkeit einbüßen.

Die entzündliche Reaktion besteht darin, daß die Vasa vasorum kleine Sprossen bilden, aus welchen Lympho- und Leukocyten austreten. Die ersteren nehmen bald polymorphe Gestalt an und umlagern den nekrotischen Herd; oft bilden sie durch Verschmelzung Riesenzellen. Zugleich beginnt das Bindegewebe zu wuchern. Im Muskelgewebe sieht man Bildung von Kerngruppen, ohne daß neues Muskelplasma angelagert wurde. Die gesunden elastischen Fasern treiben nach Ablauf der entzündlichen Vorgänge feinste Sprossen in das erkrankte Gewebe, das von ihm ganz durchzogen sein kann.

Die Intima verdickt sich entsprechend den Einsenkungen der Media, dadurch gleicht sich die Unebenheit der Wandung wieder aus. Es sind spindelige, senkrecht oder schräg zur Oberfläche gerichtete, locker gefügte Zellen mit wenig Protoplasma von feinsten, welligen, elastischen Fäserchen durchzogen, die nirgends einen Zusammenhang mit der elastischen Grenzlamelle aufweisen, aber aus präexistenten feinsten Fäserchen der Intima, welche auch normalerweise in der Kaninchenintima nachweisbar sind, hervorgegangen sind.

Schwierig zu beantworten ist die Frage nach dem Charakter und der Abstammung der gewucherten, spindeligen Zellen der Intima; es handelt sich wahrscheinlich um eine Verdickung der Zellschicht zwischen Endothel und elastischer Grenzlamelle, und der Ursprung der Wucherung ist in den mechanischen Bedingungen gegeben; hier werden also am ehesten reparatorische Vorgänge ausgelöst werden — Herstellung des Zellgleichgewichtes, das in der Media gestört ist.

In den parenchymatösen Organen wurde keine Veränderung gefunden.

Die Wirkung des Adrenalin erklärt der Autor mit verschiedenen Möglichkeiten: Giftwirkung, übermäßiger Kontraktion, Schädigung der Vasa vasorum und nervösem Einfluß. Für die Betätigung an dem Prozeß der Vasa vasorum kann der Autor manches anführen: die entzündlichen Erscheinungen in der Adventitia, Auftreten der Medianekrosen an den großen mit Vasa vasorum versehenen Gefäßen, das fleckweise Auftreten derselben usw.

Richard M. Pearce and E. Mac Stanton. Die Kaninchen erhielten in die Ohrvene eine 1‰ Lösung von Adrenalin (3 Gran in 3 Tagen); in einigen Fällen wurde die Dosis gesteigert, allmählich bis zu 20 bis 25 Gran täglich. Versuchsdauer von einigen Tagen bis zu 8½ Wochen. Von 20 Tieren gingen 9 nach 1 bis 8 Injektionen ein. Die Sektion solcher Tiere zeigte Herzerweiterung und Lungenödem, häufig mit kleinen Hämorrhagien unter der Pleura und Perikardium; bei einem Tiere wurden Hämorrhagien auch in den Nebennieren gefunden, bei 2 von diesen ließen sich mikroskopische Veränderungen in der Aorta nachweisen. Diese akuten Krankheitserscheinungen deuten auf sehr ernste Störungen in den Grenzgebieten der Gefäße.

Die übrigen 11 Tiere erhielten 8 bis 28 Injektionen im Verlauf eines Zeitraumes von 16 bis 59 Tagen. Eines von diesen krepierte am 25. Tage an Rückenmarksblutung, ein anderes am 46. Tage aus unbekannter Ursache, 3 Wochen nachdem die Injektionen eingestellt worden waren; die übrigen wurden getötet durch Chloroform.

Die Aorta in 6 von diesen Fällen wies deutliche Veränderungen auf. In den anderen 5 war sowohl makroskopisch als mikroskopisch an ihr nichts nachzuweisen. Am deutlichsten waren diese Veränderungen in der Aorta thoracica ausgesprochen. Die erste Veränderung in der Gefäßwand, die mit dem bloßen Auge sichtbar ist, ist die longitudinale oder unregelmäßige Streifung der Intima ohne Verdickung.

Nach 8 bis 15 Injektionen, besonders wenn das Tier eine Woche oder länger nach der letzten Injektion noch am Leben gelassen wurde, waren sehr ausgesprochene Krankheitserscheinungen sichtbar, es waren dieses unregelmäßige, isolierte oder miteinander kommunizierende, gewöhnlich leicht eingedrückte Plaques, die Kalk enthalten. Entsprechend den Stellen der Plaques ist die Aorta erweitert. Nach 20 bis 25 Injektionen ist die Wand mehr oder weniger deformiert, die Elastizität verloren gegangen. Ausgedehnte Verkalkung und aneurysmatische Erweiterung sind häufig vorhanden.

Histologie: Die ersten Veränderungen zeigen sich in der Media und bestehen in Bildung von unregelmäßigen Herden, in denen keine Zellen sichtbar sind, und die Muskelfasern waren in eine feinkörnige, beinahe durchsichtige Substanz umgewandelt. Die verschiedenen Methoden zum Nachweise der Fettentartung verliefen resultatlos. Die elastischen Fasern in den Herden strecken sich und legen sich dicht aneinander. Zuerst in der Umgebung der Herde, später in den Herden selbst, besonders wenn die Tiere 10 bis 18 Tage nach den Injektionen getötet worden waren, lagert sich Kalk ab. Wo die elastischen Fasern deutlich sichtbar sind, sieht man, daß Kalk zuerst zwischen den Fasern abgelagert worden ist. Darauf kann man um die Zentren der Verkalkung Ansammlung von neugebildeten Zellen sehen; unter diesen Zellen wurden polymorphkörnige Leukocyten oder Lymphocyten nie gesehen.

Mit der menschlichen Arteriosklerose hat der Prozeß einige Ähnlichkeit, aber ganz analog ist er ihr nicht, und die Autoren erklären sich das damit, daß der Bau der menschlichen Gefäße und der des Kaninchens ganz verschieden ist.

Um die Frage, ob die Blutdrucksteigerung oder die toxische Wirkung des Adrenalins die Veränderungen in der Gefäßwand erzeugen, zu entscheiden, hat Orlowsky außer Adrenalin andere Mittel, die Blutdruckerhöhung erzeugen können, wie Strophantin, Hydrastin, Adonin usw. injiziert. Er hat 12 Kaninchen, 1¼ bis 2 kg schwer, alle 2 Tage 1½ bis 3 Teilungen einer Pravazspritze einer 1‰ Lösung von Adrenalin injiziert. Die makroskopischen Veränderungen, die hauptsächlich in der Aorta ascend. et thoracica gefunden worden waren, bestanden in Bildung von aneurysmatischen Ausbuchtungen der Wandung und gelben oder braunen Plaques auf der Intima. Der Grad der Veränderungen hängt von der Versuchsdauer ab.

Mikroskopische Untersuchungen.

Die Kalkablagerung entsteht zuerst in der Media der Aorta; um die Kalkherde sieht man kleinzellige Infiltration, die von der Adventitia, seltener von der Intima ausgeht. Muskelelemente finden sich im Zustande der Hyperplasie, die Fasern sind geschwollen, die Kerne scheinen sich teilen zu wollen; Mitosen aber sind nicht zu sehen. Die Intima ist ganz normal. Die Vasa vasorum sind, entsprechend den veränderten Stellen in der Media obliteriert, man kann manchmal ein solches Gefäß bis zum Kalkherde verfolgen; in der Umgebung der Gefäße ist eine kleinzellige Infiltration. Digitalin, Digalen, Strophantin, Hydrastin und Adonin rufen dem Adrenalin ähnliche Veränderungen in den Gefäßen hervor.

Scheidemandel hat in der Media beobachtet, wie die elastischen Fasern in körnige Massen zerfallen, die Muskelelemente degenerieren, worauf Verkalkung folgt. In den übrigen Schichten wurden Veränderungen nicht gefunden. Dem Autor nach erinnert der Prozeß an die Kalkablagerung in den Extremitätenarterien im Greisenalter.

Lortat-Jacob L. et Sabaréana G. haben gefunden, daß die Entwicklung der experimentellen Adrenalinarteriosklerose durch die Exstirpation der Schilddrüse verhindert wird. Entgegengesetzt wirkt in dieser Richtung die Kastration.

Loeb et Githens kommen in ihren Untersuchungen zum Schluß, daß die Thyreoidektomie die Entwicklung der experimentellen Arteriosklerose nicht verhindert. Das Adrenalin hat nach den Verfassern keine abortive Wirkung. Der Grad der Veränderungen hängt von der Versuchsdauer, aber nicht von der Menge des injizierten Adrenalin ab. Die Autoren sprechen sich dafür aus, daß es schwierig sei, den Prozeß von der menschlichen Arteriosklerose zu trennen.

A. Pick et G. Bonnamour kommen zum Schluß, daß bei Kaninchen von Gewicht unter 2 kg eine experimentelle Arteriosklerose nach Adrenalin nicht erzeugt werden kann.

Baylac et Albarède injizierten den Kaninchen täglich 1,28 bis 2,58 mg im Laufe von mindestens 20 Tagen. In der Aorta haben sie sehr bedeutende Veränderungen gefunden.

Maurice Loeper konnte nach häufigen intravenösen Injektionen Atheromatosis aortae, Hypertrophie des linken Ventrikels mit apoplektischen Herden in der Muscularis erzeugen. Die Nebennieren waren 6 mal im Vergleich zu den normalen Drüsen vergrößert.

Ernst Hedinger injizierte den Kaninchen Adrenalin und Hämostasin und erhielt wie die anderen Autoren dieselben Resultate.

Ludwig Braun injizierte den Kaninchen Adrenalin und Amylnitrit (um die Blutdrucksteigerung auszuschließen) und erhielt dieselben Veränderungen in den Gefäßen, ohne daß das Amylnitrit irgend eine Wirkung auf den Prozeß ausgeübt hätte.

Adrian Sturli injizierte den Kaninchen Methylamin — Acetobrenzkatechin (diese Substanz steht in chemischem Verhältnis sehr nahe zum Adrenalin) und erhielt dieselben Resultate wie von Adrenalin.

A. v. Koranyi hat einigen Kaninchen, die intravenöse Adrenalininjektionen erhalten hatten, Jodipineinspritzungen von 2 bis 3 ccm einer 10%igen Lösung gemacht. Bei so behandelten Tieren waren keine Veränderungen in den Gefäßen gefunden worden, indes bei den nur mit Adrenalin behandelten, waren sie sehr beträchtlich. Cummins, W. T., und Stouh, P. S., kamen bei ihren Untersuchungen zu denselben Resultaten wie der vorige Verfasser.

J. Biland beobachtete bei Kaninchen die partielle Arteriosklerose nach intravenösen Injektionen von Suprarenin. Nach gleichzeitigen Injektionen von Suprarenin und Jodkali waren die Gefäßveränderungen bedeutend stärker als bei reiner Suprareninbehandlung.

Also die Ergebnisse des letzten Verfassers stehen in Widerspruch zu den vorigen.

O. Torri. Die intravenösen Injektionen rufen in der Media Entartung und Nekrose der Muskelzellen, Verkalkung der nekrotischen Herde und Zerstörung der elastischen Fasern hervor. Infolgedessen verliert die Gefäßwand an den geschädigten Stellen ihre Elastizität, und allgemeine Ektasie des Aortenbogens und der Brustaorta folgt darauf.

Max Lissauer hat in den Muskelzellen der Media um die verkalkten Herde fettige Degeneration beobachtet. Der Prozeß ist der menschlichen, syphilitischen und neurotischen Arteriösklerose ähnlich.

Die Koffeïninjektionen konnten keine Veränderungen in den Gefäßen erzeugen.

Pearce and Baldauf. Um zu sehen, ob eine einzelne Adrenalininjektion ausreicht, um Gefäßläsionen zu erzeugen, gaben diese Autoren drei Gruppen von Kaninchen 1, 2 und 3 intravenöse Injektionen von ½—1½ Minims einer 1‰ Lösung von Adrenalin. Von zehn Tieren der letzten Gruppe starben vier wenige Minuten nach der Injektion. Alle übrigen, welche später starben, oder nach 65 bis 70 Tagen getötet wurden, zeigten sehr deutliche Gefäßläsionen, die hauptsächlich in Nekrose, Hämorrhagien und Kalzifikationen in der Aorta bestanden. Die Verfasser nehmen nicht einen direkten toxischen Einfluß an.

D'Amoto, L., führte Kaninchen per os in großen Mengen Paraganglin (die Substanz aus Nebennieren) ein und fand Nekrose der Glattmuskulatur des Magens und der Harnblase. Die intravenösen Injektionen derselben Substanz erzeugen dieselben Veränderungen in den Gefäßen wie Adrenalin.

D'Amoto, L., e Flagella, V. Die Veränderungen in den Gefäßen durch Injektionen von Adrenalin werden in drei Stadien eingeteilt. In dem ersten Stadium ist das interstitielle Bindegewebe und ganz besonders das Muskelgewebe verändert, in einigen Fällen scheint es verschwunden zu sein. Im zweiten Stadium beteiligten sich auch die elastischen Fasern am Prozesse; oft erscheinen die elastischen Fasern hier und da zerbröckelt. Im dritten Stadium sieht man die vollkommene Nekrose des elastischen und muskulären Gewebes. Die nekrotischen Herde bilden die Stellen, an denen die Kalksalze am reichlichsten abgelagert werden. Nach der Ansicht des Verfassers ist das pathologisch-anatomische Bild, das wir vor Augen haben, wesentlich von der menschlichen Arteriosklerose verschieden, und zwar aus folgenden Gründen: letztere entwickelt sich hauptsächlich in der Intima der Arterien, während die durch Adrenalin hervor-

gerufenen Veränderungen fast ausschließlich die Tunica media betreffen. Die atheromatösen Herde werden von Detritus, der zum großen Teil aus Fett und Cholestearinkristallen besteht, gebildet; in unserem Prozesse dagegen findet man niemals irgendwelche Spuren von fettiger Degeneration. Bei der Arteriosklerose ist endlich immer eine Bindegewebsreaktion vorhanden, welche regelmäßig bei den Veränderungen nach Adrenalininjektionen fehlt.

Trachtenberg hat in den Gefäßen nach Adrenalininjektionen Neubildung von Knorpel- und Knochengewebe gesehen.

Kaiserling, C., übt, gestützt auf Versuche an 8 Kaninchen, eine scharfe Kritik an den Autoren, die bis jetzt einen Zusammenhang zwischen Darreichung von Nebennierenpräparaten und den Veränderungeu in der Aorta angenommen haben. Ich möchte nicht auf eine Kritik dieser Arbeit eingehen, aber nur darauf hinweisen, daß alle von ihm aufgestellten Fragen in meiner, gestützt auf ein großes Material, Arbeit beantwortet worden sind.

Auf Anregung meines Chefs, Herrn Prof. Afanassieff, habe ich eine Reihe von Versuchen unternommen, um die Entwicklung des betreffenden Prozesses an mehr oder weniger großem Material zu verfolgen und seine Beziehung zur menschlichen Arteriosklerose klarzulegen.

Eigene Untersuchungen.

Bei meinen Untersuchungen habe ich Adrenalin Takamine, 1 $^0/_{00}$ Lösung, 46 Kaninchen hauptsächlich in die Ohrvene, teils subkutan, teils in die serösen Höhlen, injiziert. Die genauen Angaben finden wir in folgenden Tabellen.

Aus diesen Tabellen sehen wir, daß alle 46 Versuchstiere in vier Gruppen eingeteilt worden sind.

Den Zweck dieser Einteilung werden wir in dem allgemeinen Überblick unserer Versuchsresultate erklären.

Überblick über die Experimente.

Erste Gruppe.

Zur ersten Gruppe der Experimente gehören diejenigen Tiere, welche Adrenalin in fortlaufend großen Dosen eingespritzt erhielten, gleich ungefähr derjenigen von den Autoren angenommenen mittelgroßen Dosis, d. h. 0,15 g 1 $^0/_{00}$ Lösung. In einigen Fällen führten wir diese Dosis vom ersten Male an ein, in andern Fällen begannen die Einspritzungen mit 0,09 g. Ein Vorteil hat sich aus letztgenanntem Verfahren nicht ergeben, da die Tiere (Nr. 10, 11 und 14) an geringen Gaben ebenso schnell starben wie in denjenigen

Tabelle Nr. 1. Injektionen

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach dem Versuch	Dauer des Versuches	Zahl der Injektionen	Jedesmalige Dose	Gesamtmenge des Adrenalin.	Der Tod
								Junge
1	Weibchen	Jung	900-700 g	6 Tage	4	0,15 g	0,57g	Einige Stunden n. der Injektion
2	Männchen	Jung	1100-1070	6 Tage	5	0,15	0,72	2 Minuten nach der Injektion
3	Weibchen	Jung	1060-800	6 Tage	5	0,15	0,72	2 Minuten nach der Injektion
4	Weibchen	Jung	1230-1200	9 Tage	6	0,15	0,87	Einige Stunden n. der Injektion
5	Männchen	3 Mon.	760-650	9 Tage	6	0,15	0,9	½ Minute nach der Injektion
6	Männchen	3 Mon.	900-690	26 Tage	10	0,15	1,5	15 Stunden nach der Injektion
7	Weibchen	3½ Mon.	925-1000	1 Mon. 3 Tage	17	0,15	2,55	15 Stunden nach der Injektion
8	Männchen	2½ Mon.	580-790	1 Mon. 6 Tage	20	0,15	3,0	5 Minuten nach der Injektion
9	Männchen	3 Mon.	680-1250	3 Mon. 1 Woch.	60	0,15	9,0	6 Stunden nach der Injektion
								Ausgewachsene
10	Weibchen	Ausgewachs.	1710-1700	2 Tage	2	0,09-0,12	0,21	5 Minuten nach der Injektion
11	Weibchen	Ausgewachs.	2365-2260	1 Woche	4	0,09-0,12	0,57	2 Minuten nach der Injektion
12	Weib- franz. Rasse	Ausgewachs.	2735-2740	1½ Woch.	8	0,9-0,15	1,14	Einige Stunden n. der Injektion
13	Weibchen	Ausgewachs.	2030-1400	9 Tage	9	0,15	1,35	Einige Stunden n. der Injektion

gleich großer Dosen Adrenalin.

Veränderungen in den Gefäßen		Bemerkungen
Makroskopische	Mikroskopische	
Kaninchen		
Keine	Nekrose der Muskelfasern in der Media	
Keine	Nekrose der Muskelfasern in den mittleren Gefäßen	
Keine	Nekrose der Muskelfasern in der Media der Aorta	
Keine	Umfangreiche Nekrose in der Media der Bauchaorta	
Keine	Umfangreiche Nekrose in der Media der Bauchaorta	
Verdünnung der Wand und Erweiterung des Lumens der Aorta	Verdickung der Intima. Umfangreiche Nekrose der Muskelelemente in der Aorta und den mittleren Gefäßen. Veränderungen der elastischen Fasern	
Aneurysma dissecans der Aorta	Nekrose der Muskelelemente der Aorta und körniger Zerfall der elastischen Fasern	
Keine	Wucherung des Bindegewebes in der Media der Aorta	
Plaques auf der inneren Oberfläche des aufsteigenden Aortenbogens	Bildung von Narbengeweben in der Aorta. Körniger Zerfall der elastischen Fasern. Nekrotische Streifen in den mittleren Gefäßen	
Kaninchen		
Keine	Beginnende Nekrose der Muskelelemente. in der Media der Aorta	
3 Plaques in dem aufsteigenden Aortenbogen	Ablagerung hyalinartiger Massen in der subendothelialen Schicht der Intima und Kalk in der Media der Aorta	
Keine	Nekrose der Muskelelemente in der Media der Aorta und der Arteria carotis	
Aneurysma saccatum in der Aorta thoracica	Nekrose der Muskelelemente und starke Veränderungen der elastischen Fasern in der aneurysmatischen Ausbuchtung der Aorta; Ablagerung von Kalk; hyalinartige Ablagerung in den mittleren Gefäßen	Geschwulst in der Bauchhöhle

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach dem Versuche	Dauer des Versuches	Zahl der Injektionen	Jedesmalige Dose	Gesamtmenge des Adrenalin	Der Tod
								Ausgewachsene
14	Männchen	Ausgewachs.	2070-2050 g	2 Wochen	9	0,12 g	1,05 g	Einige Stunden n. der Injektion
15	Männchen	Ausgewachs.	1580-1660	2 Wochen	11	0,15	1,5	2 Minuten nach d Injektion
16	Männchen	Ausgewachs.	1770-1830	2½ Woch.	11	0,09-0,15	1,22	½ Stunde nach der Injektion
17	Männchen	Ausgewachs.	1800-1860	3½ Woch.	13	0,09-0,15	1,62	Einige Stunden n. der Injektion
18	Weibchen	Ausgewachs.	1790-1900	3½ Woch.	13	0,09-0,15	1,62	Einige Stunden n. der Injektion
19	Weibchen	Ausgewachs.	1470-1550	3 Mon. 4 Tage	40	0,15	6,0	2 Minuten nach der Injektion
20	Weibchen	Ausgewachs.	1580-1700	3 Mon. 3 Wochen	70	0,15	10,5	2 Minuten nach d Injektion

Fällen, wo wir vom ersten Mal an gleichmäßig große Dosen eingespritzt hatten. Diese Gruppe zerfällt in zwei Unterabteilungen: a) die jungen und b) die ausgewachsenen Kaninchen.

Zur ersten Unterabteilung gehören 9 Tiere verschiedenen Wurfes, 5 Männchen und 4 Weibchen im Alter von 2½ bis 3½ Monaten. Ihr Gewicht schwankte zwischen 580 g und 1230 g. Die Versuche dauerten von 6 Tagen bis zu 3 Monaten und einer Woche. Zahl der Einspritzungen 4 bis 60; die Menge des eingespritzten Adrenalins endlich schwankte zwischen 0,57 und 9,0 g. Wie aus der Tabelle I ersichtlich, starben alle Tiere dieser Unterabteilung an Adrenalin in einer halben Minute oder im Verlauf einiger Stunden nach der Injektion. Tiere, an denen fortgesetzt Experimente vollzogen wurden, starben plötzlich; einige von ihnen, wie z. B. Nr. 9, vertrugen die Einspritzungen zuerst sehr gut, es waren keinerlei beunruhigende Erscheinungen zu bemerken, nach der 60. Injektion jedoch starb das Kaninchen ganz plötzlich, die Sektion

Veränderungen in den Gefäßen.		Bemerkungen.
Makroskopische	Mikroskopische	
Kaninchen.		
Keine	Nekrose der Muskelelemente in der Aorta	
Keine	Wucherung des Bindegewebes in dem aufsteigenden Aortenbogen	
Keine	Nekrotische Streifen in der Media Aortae und den mittleren Gefäßen	
Keine	Nekrotische Herde in Gestalt von Flecken und Streifen in der Aorta und den mittleren Gefäßen	
Keine	Verdickung der Intima. Nekrotische Herde in Gestalt von Streifen in der Media der Aorta	
Aneurysma dissecans. Ruptura Aortae	Nekrose der Muskelfasern in der Media. Starke Veränderungen der elastischen Fasern	Tod infolge von hochgrad. Blutarmut d. Ruptur der Aorta
Keine	Diffuse Wucherung des Bindegewebes in der Aorta	

ergab keine sichtliche Todesursache, denn obgleich wir für gewöhnlich bei den nach der ersten Injektion gestorbenen Tieren starken Blutandrang im Venensystem, Erweiterung der rechten Herzkammer, Muskelschwäche derselben, starke Verkleinerung der linken Ventrikel bis zu völliger Vernichtung ihres Lumens, Lungenödem, Aszites, Hydrothorax und Hydroperikardium gefunden hatten, war in diesem Fall nichts Besonderes zu sehen.

Das Kaninchen Nr. 7 mit einem Aneurysma dissecans starb, weil infolge von Abblätterung der Media und Intima eine völlige Verstopfung der Aorta entstanden war.

Bemerkenswert ist hier, daß alle Tiere, die im Laufe der ersten Versuchstage starben, stark an Gewicht abgenommen hatten, dagegen die, welche nach wiederholten Injektionen gestorben waren, zunahmen. Makroskopische Veränderungen in den Gefäßen konnten wir bei drei Kaninchen konstatieren, bei welchen eine deutlich ausgeprägte Verdünnung der Aortenwände beobachtet wurde;

Tabelle Nr. 2. Versuche mit Injektionen

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach dem Versuch	Dauer des Versuches	Zahl der Injektionen	Jedesmalige Dose	Gesamtmenge des Adrenalin	der Tod
								a) Junge
21	Männchen	3 Mon.	730-835 g	4 Mon.	70	0,15-0,35 g	18,0 g	Getötet
22	Männchen	3 Mon.	710-1500	4½ Mon.	76	0,15-0,75	21,5	Getötet
23	Männchen	3 Mon.	600-1470	5 Mon.	80	0,15-0,45	18,0	Getötet
24	Männchen	3 Mon.	740-1370	5 Mon.	80	0,15-0,75	19,5	Getötet
25	Weibchen	3 Mon.	935-1800	5 Mon. 3 Wochen	90	0,15-0,45	24,5	Getötet
								b) Ausgewach-
26	Weibchen	Ausgewachs.	1850-1920	9 Tage	9	0,15-0,25	1,65	5 Minuten nach d. Injektion
27	Weibchen	Ausgewachs.	1620-1570	12 Tage	11	0,15-0,25	2,1	5 Minuten nach d. Injektion
28	Weibchen	Ausgewachs.	2110-1900	2 Wochen	13	0,15-0,25	2,65	5 Minuten nach d. Injektion
29	Weibchen	Ausgewachs.	1900-1750	19 Tage	16	0,15-0,25	3,4	½ Stunde nach der Injektion
30	Weibch. frz. Rasse	Ausgewachs.	2250-2310	1 Mon.	21	0,09-0,25	4,17	Getötet
31	Männchen	Ausgewachs.	1830-1900	1 Mon.	22	0,09-0,25	4,26	Getötet
32	Männchen	Ausgewachs.	2410-2450	2 Mon. 1 Woche	40	0,15-0,3	10,29	Einige Stunden n. der Injektion

allmählich steigender Dosen Adrenalin.

Veränderungen in den Gefäßen		Bemerkungen
makroskopische	mikroskopische	
Kaninchen.		
Verdünnung der Aortenwand	Nekrose der Muskelelemente. Veränderung der elastischen Fasern	
Aneurysmatische Ausbuchtungen der Aorta; ihre Oberfläche ist mit Plaques bedeckt, stellenw. in eine knöcherne Röhre verwandelt	Verkalkung der Media. Verdickung der Intima	
Keine	Verdickung der Intima	
Unnachgiebigkeit und Verdünnung der Aortenwd.	Nekrose der Muskelelemente der Media	
Keine	Diffuse Wucherung des Bindegewebes in der Aorta	
sene Kaninchen.		
Erweiterung des Lumens und Verdünnung der Aortenwände	Nekrose der Muskelelemente in den mittleren Gefäßen	
Keine	Nekrose der Muskelelemente in der Media der Aorta	
Keine	Verdickung der Intima der Aorta. Unbedeutende nekrotische Herde in der Media derselben	
Keine	Unbedeutende Nekrose der Muskelelemente und Ablagerung hyalinartiger Massen in der Media aortae	
Plaques in dem aufsteig. Aortenbogen	Verkalkung der Media aortae	
Die innere Oberfläche der Aorta ist uneben, erinnert an eine erhabene Geographiekarte	Wucherung des sklerotischen Gewebes in der Aorta	
Erweiterung des Lumens der Aorta, Verdünnung der Wand, sklerotische Plaques im aufsteigenden Aortenbogen	Verdickung der Intima. Nekrotische Herde in der Aorta und den mittleren Gefäßen	

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach der Injektion	Dauer des Versuches	Zahl der Injektionen	Jedesmalige Dosis	Gesamtmenge des Adrenalin	der Tod
33	Weibchen	Ausgewachs.	2410-2080 g	6 Mon.	100	0,15-0,75 g	33,21 g	Einige Stunden n. der Injektion
34	Männchen	Ausgewachs.	1665-1950	6 Mon.	100	0,15-0,75	33,21	Getötet

außerdem eine Erweiterung ihres Lumens (Nr. 6), Bildung des Aneurysma dissecans (Nr. 7) und Entstehung verstreuter Plaques an der inneren Oberfläche des aufsteigenden Aortenbogens (Nr. 9). Letztere waren von der Größe eines Stecknadelkopfes, leicht erhaben, in der Mitte etwas eingedrückt, von gelblich-weißer Farbe und harter Konsistenz.

Was die mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen anbetrifft, so fanden wir sie in größerem oder geringerem Grade bei allen Fällen. Nicht selten wurden sie ganz zufällig entdeckt, so daß aus einer ganzen Serie zahlreicher Schnitte die betreffenden Veränderungen bloß bei einigen gefunden wurden. In den ersten Stadien äußern sich die Veränderungen in verschiedenem Grade, wie: Verschwinden der Muskelzellen der Media aortae, bisweilen auch der mittleren Gefäße, von welchen ich gewöhnlich die a. a. Carotis, femoralis und mesenterica untersucht habe; die Kerne der Muskelzellen liegen ungeordnet, statt zirkulärer haben sie häufig diametrale Richtung, d. h. gleich als wären sie um 90° umgedreht; einige von ihnen scheinen stark angeschwollen, andere im Gegenteil zusammengeschrumpft mit homogenem Aussehen, färben sich stark mit Kernfarbe (Pyknose). In einigen Fällen besteht der Kern aus einzelnen Klumpen, welche sich ebenso intensiv mit Kernfarbe färben.

An einigen Stellen, auf mehr oder weniger großem Umkreise, waren keine Zellen zu sehen; die zellenlosen Stellen befinden sich in der Mehrzahl der Fälle in der Mitte der Dicke der Media, seltener in den inneren Schichten derselben und nehmen ausnahmsweise

Veränderungen in den Gefäßen		Bemerkungen
makroskopische	mikroskopische	
Keine	Nekrose der Zellenelemente in der Media. Veränderungen der elastischen Fasern mittleren Grades	Während d. Versuchs 3 Aborte. Der Tod trat am Tage d. 3. Abortes ein
Unnachgiebigkeit der Aortenwand	Stark ausgeprägte Nekrose der Muskelelemente in der Aorta und den mittleren Gefäßen	

die ganze Masse ein, mehr oder weniger auch die Umgebung des Gefäßes ergreifend (Nr. 1 2, 3 und besonders deutlich in Nr. 6); sie bestehen aus halb durchsichtigen, kernigen, schwach färbbaren Massen. Die mikrochemische Reaktion auf Kalk mit salpetersaurem Silberoxyd gibt negative Resultate [1]). Die zwischen den Muskeln liegenden Schichten erscheinen infolge des Verschwindens der Muskelfasern näher aneinander gerückt, bestehen aus einer unbedeutenden Anzahl Bindegewebsfäserchen und elastischen Fasern; letztere erscheinen gestreckt und dünn, ihr faseriges Aussehen haben sie verloren. In späteren Stadien der Entwicklung begegnet man Wucherungen des Bindegewebes in Form von Streifen (Nr. 8) und Flecken, welche entsprechend den sklerotischen Plaques (Nr. 9) in den inneren Schichten der Aortenwand liegen. Hier bestehen Herde, welche bis in die Tiefe der Media hineingedrungen sind, aus sklerotischem Bindegewebe und Zellen mit ovalen und runden oder in die Länge gezogenen, homogenen, sich intensiv färbenden (pyknotischen) Kernen; letztere befinden sich im Zentrum des Herdes, erstere (mit ovalen und runden Kernen) an der Peripherie desselben. Elastische Fasern waren in den Herden fast gar nicht bemerkbar, und wenn man ihnen auch begegnet, so findet man sie als vereinzelte, gerade, unterbrochene feine Fäserchen.

Was den Zustand der elastischen Fasern im allgemeinen betrifft, so haben wir, außer denjenigen Veränderungen, welche wir

[1]) Kossa, J., Über die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen. Zieglers Beiträge Bd. 29, 1901.

Tabelle Nr. 3. Versuche mit Unterbrechung

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach dem Versuch	Dauer der Unterbrechung	Dauer des Versuches	Zahl der Injektionen	Jedesmalige Dosis	Gesamtmenge des Adrenalin	der Tod
35	Männchen	Ausgewachs.	1540-1770 g	1 Mon.	2 Mon. 3 Woch.	30	0,09-0,25 g	6,18 g	Getötet
36	Weibchen	Ausgewachs.	1180-1300	1½ Mon.	4 Mon.	33	0,09-0,25	6,9	Getötet
37	Weibchen	Jung	1110-1550	2 Mon.	4 Mon. 3 Wochen	28	0,09-0,45	7,68	Getötet
38	Männchen	Ausgewachs.	2830-2970	2 Mon.	4 Mon. 3 Wochen	36	0,09-0,45	8,8	Getötet
39	Weib. franz. Rasse	Ausgewachs.	3000-3450	3 Mon.	4 Mon. 3 Wochen	30	0,09-0,25	6,2	Getötet

Tabelle Nr. 4. Versuche mit Adrenalininjectionen:

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach dem Versuch g	Dauer des Versuches	Zahl der Injectionen	Jedesmalige Dosis g	Gesamtmenge des Adrenalin	der Tod
40	Weibchen	Ausgewachs.	1240-1570	1 Mon. 3 Wochen	27	0,25-0,45	5,82	Getötet
41	Männchen	Jung 2½ Mon.	760-1260	3 Mon.	30	0,3-0,6	16,75	Getötet
42	Weibchen	Ausgewachs.	1520-1650	1 Mon. 13 Tage	17	0,25-0,35	5,44	Getötet
43	Männchen	Ausgewachs.	1800-1950	1 Mon. 2½ Wch.	21	0,25-0,45	6,0	Getötet
44	Weibchen	Jung	1140-1420	2½ Wch.	10	0,25	2,4	Getötet
45	Männchen	Ausgewachs.	1460-1820	1 Mon. 1 Woche	17	0,25-0,35	4,44	Getötet
46	Weibchen	Jung	1200-1870	1 Mon. 3 Wochen	21	0,25-0,96	6,42	Getötet

der Injektion einige Zeit vor dem Tode.

Veränderungen in den Gefäßen		Bemerkungen
makroskopische	mikroskopische	
Keine	Nekrose der Muskelelemente in der Media aortae. Veränderung der elastischen Fasern	
Keine	Wucherung des Bindegewebes in der Aorta	
Keine	Wucherung des Bindegewebes in der Media der Aorta	
Sackartiges Aneurysma d. Lungenaorta	Nekrose der Muskelelemente. Kalkablagerung in der Media aortae	
Aneurysmatische Ausbuchtung der Wand des Aortenbogens	Herdartige und diffuse Wucherung des Bindegewebes in der Aorta. Kalkablagerung in der Media derselben	

subcutane, in die serösen Höhlen (Pleura und Peritoneum).

Veränderungen in den Gefäßen		Eingespritzt
makroskopische	mikroskopische	
Keine	Keine	Subcutan
Keine	Keine	Subcutan
Keine	Keine	In die Höhle der Pleura (2 mazerierte Föten in d. Höhle d. Uterus)
Aneurysmatische Ausbuchtung der Lungen-Aorta, unebene Oberfläche ders.	Verdickung der Intima. Kalkablagerung in der Media	In die Höhle der Pleura
Keine	Keine	In die Bauchhöhle
Keine	Keine	In die Bauchhöhle
Keine	Keine	In die Bauchhöhle

in den nekrotischen Herden entdeckten, in Fällen fortgesetzter Erfahrung (Nr. 6, 7 und 9) folgendes gefunden: in den dem Lumen der Gefäße naheliegenden Schichten färben sie sich schlechter, die meisten bestehen aus einzelnen Körnchen (Zustand körnigen Zerfalls); in einigen Fällen bilden sich Fasern und Risse von mehr oder weniger großer Ausdehnung. Die tiefer liegenden Fasern zeigen keinerlei Veränderungen.

Die Veränderungen in der Intima beschränken sich in dieser Unterabteilung auf ein einziges Exemplar (Nr. 6). Wie oben, so bemerkten wir, daß es sich in diesem Falle um eine besonders deutlich ausgeprägte Nekrose der Muskelelemente der Media handelte. Entsprechend den am meisten veränderten Stellen der Media weist die Intima Verdickungen auf, bestehend aus bis zu vier oder fünf Reihen zusammengewachsener Zellen; in normalen Gefäßen sieht man hier nur eine Reihe endothelialer Zellen (epitheliale Röhre) welche unmittelbar auf der innern elastischen Lamelle liegen. Welchen Ursprungs die wuchernden Zellen sind, ist schwer zu entscheiden, aber in Anbetracht dessen, daß sie kleine runde Kerne haben, welche sich wie endotheliale Zellen intensiv mit Hämatoxilin färben, so muß man daraus schließen, daß sie aus endothelialen Zellen entstanden sind. Zwischen den Zellen fand sich eine große Menge zwischenzelliger Bestandteile, unter welchen man bei starker Vergrößerung (Ölimmersion objet. $\frac{1}{12}$) die feinsten Fäserchen elastischen Gewebes sehen konnte; ein Zusammenhang derselben mit der innern elastischen Gefäßhaut ergab sich nirgends.

Letztere zeigt in ihrer Verdickung dieselben Veränderungen wie: körnigen Zerfall der elastischen Fasern, von denen wir schon oben gesprochen haben. An der Adventitia werden keine Veränderungen beobachtet.

Diese Veränderungen in der Aorta an der Stelle des sich bildenden Aneurysma dissecans bestehen in folgendem: die Intima und Media sind in querer Richtung zerrissen dicht bis zur Adventitia. an deren Grenze ist eine zirkuläre Abblätterung der Media bemerkbar; die Enden der zerrissenen Gefäßhaut bestehen aus einem nur wenige zellige Elemente enthaltenden Gewebe, die elastischen Fasern sind hier verdünnt, haben ihre Kräuselung verloren, die Mehrzahl befindet sich im Zustande körnigen Zerfalls. Es ist deut-

lich zu sehen, daß der Riß an der Stelle besonders deutlich ausgeprägter Nekrose der Muskelelemente und eigentümlicher Veränderung der elastischen Fasern stattgefunden hat, folglich da, wo die dünne Aortenwand infolge Verlustes ihrer Elastizität dem durch Adrenalin stark erhöhten Blutdruck den geringsten Widerstand entgegenzusetzen imstande war. Folglich sind die Gefäßveränderungen in dieser Unterabteilung der Experimente verhältnismäßig unbedeutende und dokumentieren sich als Nekrose der Muskelelemente der Media, Wucherung des Bindegewebes, Verdickung der Intima und endlich als körniger Zerfall der elastischen Fasern.

Was die Veränderungen in den Organen anbetrifft, so lassen sie sich in folgendem zusammenfassen: die rechte Herzkammer ist gewöhnlich so stark vergrößert und mit Blut angefüllt, daß sie die linke verengte Herzkammer zur Hälfte bedeckt. Letztere befindet sich häufig im Zustande so völliger Kontraktion, daß in einigen Fällen ihr Lumen das Aussehen eines Spaltes hat.

Das schnell zunehmende Steigen des Blutdruckes, die beschleunigte Herztätigkeit als Folgen der Adrenalininjektionen, die eingetretene Unnachgiebigkeit der Gefäßwände infolge Affektion der Media der großen und mittleren Gefäße und vielleicht noch irgendwelche uns unbekannte Momente von Störung des Blutkreislaufes haben bisweilen Herzhypertrophie zur Folge. Schon eine Unnachgiebigkeit der Arterien infolge Erkrankung der Media bleibt nicht ohne Einfluß auf den Herzmuskel, was die Hypertrophie anbetrifft (Krehl). Die mikroskopische Untersuchung des vergrößerten Herzens ergibt Verdickung des Perikardiums infolge von Wucherungen des Bindegewebes in demselben, mit einer großen Menge von Fibroblasten, Erweiterung der Gefäße, Bildung von Extravasaten und endlich diffuse Wucherung des Bindegewebes im Muskel desselben.

Die Lungen fanden wir in allen Fällen sehr umfangreich mit einer größeren oder kleineren Menge punktartiger Blutungen unter der Pleura und im Lungengewebe, dessen Schnittfläche gewöhnlich ein marmorartiges, graurotes Aussehen hat und von dessen Oberfläche eine reichliche Menge farbloser, schaumiger Flüssigkeit fließt. Lungenödem äußerte sich um so seltener, je schneller nach der Injektion der Tod eintrat. Bei mikroskopischer Untersuchung

erscheinen die Alveolen von körnigen, weißlichen Massen erfüllt. untermischt von größerer oder geringerer Menge von Zellen, bestehend aus sich abblätterndem Epithel und Leukocyten; die alveolären Scheidewände sind verdickt, ihre Gefäße erweitert: häufig begegnet man Extravasaten; die Wände der großen Gefäße befinden sich im Zustande der Kontraktion, so daß ihr Lumen kaum sichtbar ist.

In der Leber wurden außer der Hyperämie, die wir fast immer fanden, in einem Falle (Nr. 5) zahlreiche Herde heller Flecken von verschiedener Größe bemerkt, aus nekrotischen Zellen bestehend, aus deren Protoplasma nur eine Filarmasse zurückblieb; die Kerne befanden sich im Zustande der Pyknose.

In den Nebennieren wurde gewöhnlich eine Erweiterung der Kapillaren mit Extravasatenbildung in der Rindenschicht gefunden.

Die zweite Unterabteilung bilden 11 ausgewachsene Tiere: 5 Männchen und 6 Weibchen, unter ihnen eines französischer Rasse. Gewicht von 1470 bis 2735 g. Die Dauer der Experimente schwankte zwischen 2 Tagen und 3 Monaten 3 Wochen; Zahl der Einspritzungen von 2 bis 70, und endlich die Gesamtmenge des eingespritzten Adrenalins von 0,21 bis 10,5 g 1 $^0/_{00}$ Lösung. Alle Tiere dieser Unterabteilung starben ebenso wie diejenigen der ersten im Verlaufe der ersten Minuten oder einiger Stunden nach der Injektion.

Die Sektion der Tiere, welche nach mehrmaligen Injektionen starben, ergab keinerlei den plötzlichen Tod erklärende Veränderungen, so daß wir außer all jenen Erscheinungen, die wir gewöhnlich an Tieren beobachtet haben, welche nach den ersten Einspritzungen starben, wie z. B. Lungenödem, Erweiterung und Blutüberfüllung der rechten Herzkammer, die ad maximum verkleinerte linke Herzkammer, nichts Besonderes fanden. Einzigartig in dieser Beziehung ist ein Fall (Nr. 19) mit Aneurysma und Ruptur der Aortenwand. wo es deutlich zu sehen war, daß der Tod durch hochgradige Blutarmut eintrat.

In dieser Unterabteilung ist auch eine Abnahme des Gewichtes bei denjenigen Tieren bemerkbar, welche in den ersten Tagen der

Experimente (Nr. 10 und 11) starben. Eine besonders deutliche Abnahme des Gewichtes erfolgte beim Kaninchen Nr. 13, bei welchem dasselbe um 630 g fiel (Anfangsgewicht 2030 g, am Schluß der Versuche nach 9 Tagen 1400 g). Bei den andern Tieren, welche eine mehr oder weniger große Zahl von Einspritzungen erhalten hatten, wurde eine Gewichtszunahme konstatiert.

Was die makroskopischen Veränderungen in den Gefäßen anbetrifft, so erscheinen sie wie in der ersten Unterabteilung bei einer verhältnismäßig kleinen Menge von Tieren und ergeben sich als Erweiterung des Lumens der großen Gefäße, bisweilen als Unnachgiebigkeit ihrer Wände, Erscheinung von Plaques an der innern Oberfläche des aufsteigenden Aortenbogens (Nr. 11), als Bildung eines sackförmigen Aneurysma von der Größe einer Kaffeebohne in der Aorta thoracica (Nr. 13) und endlich als Bildung eines Aneurysma dissecans und als Riß in der Aortenwand (Nr. 19). Die sklerotischen Plaques, gewöhnlich von der Größe eines Hirsekorns, heben sich leicht von der Oberfläche ab und haben im Zentrum eine Vertiefung von weißlichgelber Farbe.

Folglich ergibt die mikroskopische Untersuchung der Gefäße hier ein sehr verschiedenartiges Bild der Veränderungen.

Hier muß beachtet werden, daß die quantitativen und qualitativen Veränderungen in den Gefäßen weder der Dauer der Versuche noch der Menge des eingespritzten Adrenalins entsprechen. So beobachteten wir die allerdeutlichsten Veränderungen nach einer Woche und 9 Tagen bei gewöhnlicher Menge des eingespritzten Adrenalins: 0,57 und 1,35 g, während in andern Fällen die Experimente fast 4 Monate dauerten, die Menge des eingespritzten Adrenalins betrug bis 10,5 g, aber verhältnismäßig fanden sich nur unbedeutende Veränderungen in den Gefäßen.

Schon 2 Tage nach Beginn der Versuche begegnet man in der Media der Aorta kleinen nekrotischen Herden gleich Flecken, welche gewöhnlich in der Mitte der Gefäßwand liegen und aus halb durchsichtiger, körniger, weißlicher Masse bestehen; bisweilen finden sich auch Muskelzellen mit verkleinerten, homogenen, sich intensiv färbenden Kernen. Solche Veränderungen in der Aorta wurden in größerem oder geringerem Grade in fast allen Fällen beobachtet. Öfters hatten die nekrotischen Stellen das Aussehen von Streifen, die sich in der Mitte der Media befanden oder in den

innern Schichten derselben, einen mehr oder weniger großen Teil der Umgebung des Gefäßes umfassend.

Zu den Erscheinungen der Nekrose gesellen sich alsbald andere Veränderungen, aus denen sich die Mannigfaltigkeit des mikroskopischen Bildes ergibt, wodurch sich diese Unterabteilung unterscheidet. So fanden wir eine Woche nach Beginn unserer Untersuchungen (Nr. 11) in den sklerotischen Plaques, welche sich an der innern Oberfläche der Wandung befinden, Streifen, die aus kernigen Massen bestehen, aus welchen ein großer Teil Reaktion auf Kalk ergibt. Um diese Massen herum ist eine Anhäufung von Zellen bemerkbar mit ovalen und langgestreckten, spindelförmigen Kernen — Fibroblasten; leukocytenartige Zellen haben wir hier gar nicht bemerkt. Bisweilen liegen die Zellen so nahe aneinander, daß sich Häufchen von ihnen bilden, die an Riesenzellen erinnern.

Dort, wo in den nekrotischen Stellen keine Kalkablagerung stattfindet, bemerkten wir in spätern Stadien der Entwicklung des Prozesses Wucherungen des Bindegewebes, vorzugsweise aus Fasern und einer sehr geringen Menge von Zellen bestehend. Ein eigentümliches Bild bietet in den Experimenten Nr. 13 die Arteria carotis (Fig. 6 Taf. XIII). Hier finden sich gleich unter der Membrana elastica interna oder in der Dicke der Media Kugelmassen, welche in ungefärbten Schnitten durchsichtig wie Glas sind, rosaorangefarbig auf den mit Fuchsin gefärbten Schnitten; Metachromasie mit Methyl und Gentianviolett ergeben sie nicht, mit Hämatoxylin lassen sie sich nicht färben. Die chemische Natur dieser Ablagerungen mit Ausnahme der negativen Reaktion auf Amyloid konnten wir nicht feststellen, und ihrer optischen Fähigkeiten wegen nennen wir es einen hyalinähnlichen Stoff. Einen ähnlichen Stoff sahen wir einmal in der subendothelialen Haut der Intima in Gestalt kleiner, homogener, unregelmäßiger Klumpen (Nr. 11).

Die elastischen Fasern sind größtenteils wenig verändert, in den nekrotischen Herden scheinen sie gestreckt, ihre Kräuselung ist kaum zu bemerken. Ihre größten Veränderungen finden sich im Experiment Nr. 19, in demselben, aus welchem das Aneurysma dissecans hervorging; die meisten befinden sich im Zustande körnigen Zerfalles, einige sind verdünnt bis zu kaum sichtbaren, nur schwach die spezifische Färbung annehmenden Fäden; andererseits begegnet man kurzen, dicken, sich intensiv mit Orcein färbenden

Fasern. Die Membrana elastica interna ist stellenweise unsichtbar, als wenn ein Stück von ihr ausgeschnitten wäre (Fig. 4 Taf. XIII). Wahrscheinlich verdankt das Aneurysma dissecans solch einem Zustande des elastischen Gewebes seine Entstehung. Der Zustand der Gefäßgewebe ist an der Stelle, wo sich der Riß der Wand gebildet hatte, ganz analog demjenigen, welcher in der ersten Unterabteilung der Versuche beim Aneurysma dissecans beschrieben wurde.

Der Zustand der Gefäßwand beim sackartigen Aneurysma (Nr. 13) zeigt sich in folgender Erscheinung (Fig 2 Taf. XIII): die Media besteht auf der ganzen Strecke ihrer Ausbuchtung aus körnigen Massen, die sich in den dekalzinierten Präparaten schwach bläulichlila färben, auf nicht dekalzinierten ergeben die körnigen Massen Kalkreaktion. Unter den körnigen Massen finden sich nur hin und wieder Häufchen, Überreste von Kernen. Ein besonders interessantes Bild bieten hier die elastischen Fasern: vor ihrem Eintritt in die aneurysmatische Ausbuchtung werden sie scheinbar dicker, stärker gekrümmt, ihre Kräuselung scheint bedeutend größer, im Aneurysma strecken sie sich plötzlich, werden dünner, als wären sie sorgfältig mit einem Kamm gekämmt (Fig. 2 Taf. XIII).

Die Veränderungen in der Intima wurden an wiederholten Fällen beobachtet. Am häufigsten zeigten sie sich in folgender Weise: das Endothel erscheint angeschwollen, weit weggezogen von der Membrana elastica interna, auf welcher es in normalem Zustande unmittelbar liegt; auf diese Weise bildet sich ein Raum zwischen dem aufgelagerten Endothel und der Membrana elastica interna, in welcher ein dünnes Netzchen sichtbar wird mit kleinen, zwischen den Schlingen desselben sich befindenden Zellen, mit ovalen und rundlichen Kernen. In einigen Fällen (Fig. 7 Taf. XIII) wurde eine wirkliche Verdickung der Intima beobachtet auf Kosten der Proliferation der Zellen, die dem Charakter nach dem Endothel am nächsten stehen: die Mehrzahl derselben mit rundlichem Kern färben sich mehr oder weniger intensiv mit Hämatoxylin. Zwischen den Zellen sieht man dünne Netze von elastischen Fasern.

Die Veränderungen in der Adventitia bestehen in Erweiterung der Vasa vasorum, die bisweilen zerreißen und Extravasate bilden.

Folglich ergeben die mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen dieser Unterabteilung die Nekrose der Muskelelemente

der Media, Kalkablagerung in derselben, diffuse und herdartige Entwicklung des Bindegewebes, Veränderung der elastischen Fasern, die sich auf der Höhe des Prozesses in Verschmelzung und körnigem Zerfall, in Schwellung des Endothels und Verdickung der Intima äußert. Besonders deutliche Veränderungen fanden sich bei Kaninchen Nr. 11 und 13, abgesehen davon, daß die Versuchsdauer zu kurz war (7 und 9 Tage). Die Untersuchungsresultate des ersten Kaninchens bestätigen die Annahme von Pick und Bonnamour, daß der Grad der Veränderung in den Gefäßen mit dem Gewicht der Tiere in Zusammenhang steht — je höher dasselbe ist, desto bedeutender sind die Veränderungen. Dieses Kaninchen wog 2365 g, was für ein Kaninchen russischer Rasse eine bedeutende Größe darstellt.

Der zweite Versuch bestätigt die Meinung derjenigen Autoren, welche die chronischen und zehrenden Krankheiten als günstige Momente für die Entwicklung des arteriosklerotischen Prozesses bezeichnen. In diesem Falle hatte das Tier eine schnell wachsende Geschwulst in der Gegend der Bauchhöhle, welche nach histologischer Untersuchung dem spindelzelligen Sarkom nahesteht und welches den Organismus schnell zerstörte.

Was die Veränderungen in den Organen anbetrifft, so bestanden sie in Hypertrophie des Herzens, besonders deutlich ausgeprägt bei den Kaninchen Nr. 16 und 18, Lungenödem, punktartigem Bluterguß ins Gehirn und Bildung nekrotischer Herde in der Leber und in den Nieren (Nr. 14). Die mikroskopische Untersuchung des hypertrophischen Herzens ergab gewöhnliche diffuse Wucherungen des Bindegewebes im Muskel desselben; in einem Fall (Nr. 16) wurde Umwandlung der Muskelfasern in homogene Masse beobachtet, ihre Streifen waren stellenweise nicht bemerkbar, sie färbten sich bräunlich, die Kerne waren verkleinert und aus ovalen bildeten sich ausgestreckte; sie färbten sich intensiv, stellenweise waren Risse in den Fasern in querer Richtung entstanden (Fragmentatio cordis).

Pearce, welcher die Veränderung des Herzmuskels durch Einfluß von Adrenalin, die herdartige und diffuse Entwicklung des Bindegewebes in demselben und verschiedene Entartungen bis einschließlich zur Nekrose beobachtet hat, erklärt sie einerseits durch verstärkte Herztätigkeit infolge erhöhten Blutdruckes,

anderseits durch Störung der Ernährung des Muskels infolge Erkrankung der Arteria coronaria.

Im nekrotischen Herde der Nieren erscheinen die Harnkanälchen angefüllt von halb durchsichtigen, körnigen Massen ohne jedes Anzeichen von zelligen Elementen; die Glomeruli bilden mit Blut angefüllte Knäuel.

Von solchen herdartigen Nekrosen in den Nieren spricht Biland, welcher hier noch außerdem Kalkablagerungen fand; in meinem Fall ergaben alle Kalkreaktionen in den nekrotischen Herden negative Resultate.

Die punktförmigen Blutungen im Gehirn erscheinen bei mikroskopischer Untersuchung zusammengesetzt aus braunen, körnigen Massen, um welche eine Anhäufung von Zellen sichtbar wird, angefüllt mit braunem Pigment, das Reaktion auf Hämosiderin gibt.

Die Veränderungen in den Nebennieren ergeben eine Erweiterung der Gefäße und Bildung von Extravasaten in ihrer Rindenschicht.

Die gegebenen Untersuchungen der ersten und zweiten Unterabteilung unserer Versuche zusammenfassend, kommen wir zu dem Schluß, daß die Gefäße der jungen Tiere einen bedeutend größern Widerstand gegen die Wirkung des Adrenalin aufweisen; bei recht lange dauernden Versuchen fanden wir verhältnismäßig unbedeutende Veränderungen in denselben; je älter das Tier, desto weniger widerstandsfähig ist es der Wirkung des Adrenalin gegenüber; die zehrenden Krankheiten begünstigen die Entwicklung der experimentalen Arteriosklerose.

II. Gruppe.

Die zweite Gruppe zerfällt ebenso wie die erste in zwei Unterabteilungen: die jungen und die ausgewachsenen Tiere, welchen Adrenalin in stetiger Dosis von 3 bis 25 Tropfen (0,09 bis 0,75 g) 1 ‰ Lösung eingespritzt wurde. Die erste Unterabteilung bilden 5 junge (dreimonatige) Tiere: 4 Männchen und 1 Weibchen, deren Gewicht am Anfang des Versuches kleiner als 1 kg war und zwischen 600 und 935 g schwankte. Die Menge des eingespritzten Adrenalin verteilte sich pro dosi auf 0,15 bis 0,75 g, die Gesamtmenge: 18,0 bis 24,5 g. Dauer der Versuche 4 Monate bis 5 Monate 3 Wochen. Zahl der Injektionen 70 bis 90. Während des Versuches nahmen

alle Tiere an Gewicht zu von 100 bis 865 g. Ein Kaninchen (Nr. 21) vertrug Adrenalin recht gut; verhältnismäßig große Dosen riefen keinerlei lebensgefährliche Erscheinungen in den Atmungsorganen und im Blutkreislauf hervor, dagegen erreichte die Kräfteabnahme bei ihm ihren höchsten Grad; zur selben Zeit, wo seine Gefährten unter ganz analogen Bedingungen des Versuches ihr Gewicht 2 bis $2\frac{1}{2}$ mal vergrößerten, nahm dieses Kaninchen im Laufe von 4 Monaten im ganzen nur 100 g zu (sein Anfangsgewicht war 730 g), seine Haare fielen aus, im Zellgewebe unter der Haut war von Fett keine Spur. Alle Tiere dieser Unterabteilung wurden durch Luftembolie getötet. — Die makroskopischen Veränderungen in den Gefäßen äußerten sich als Verdünnung der Aortenwand, Unnachgiebigkeit derselben, aneurysmatische Ausbuchtungen der Aorta thoracica, Verwandlung derselben stellenweise in eine knöcherne Röhre, Bildung von Plaques auf der inneren Oberfläche (Nr. 22): letztere erscheint in diesem Falle uneben, bedeckt mit kleinen gelblich-weißen Plaques von der Größe eines Hirsekorns, mit einer Vertiefung in der Mitte. Neben den Plaques finden sich Vertiefungen der Oberfläche mit hervorragenden scharfen Rändern und unebenem Boden. Wenn man an solchen Stellen das Gefäß mit den Fingern drückt, so hört man ein leichtes Knistern und hat ein Gefühl zwischen den Fingern wie beim Zusammendrücken einer Gelatinekapsel. Die am deutlichsten ausgeprägten mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen fanden wir in dieser Unterabteilung beim Kaninchen Nr. 22 bei mittlerer Dauer des Versuches (4 Monate); jedesmalige Dosis 0,15 bis 0,75 g, Gesamtmenge von 21,5 g Adrenalin und anfänglichem Gewicht des Tieres von 710 g; es ist klar, daß man durch nichts von allem Angeführten den hohen Grad der Veränderung in den Gefäßen erklären kann, welche die Autoren gewöhnlich mit dem Gewicht des Tieres oder der Gesamtmenge des eingespritzten Adrenalins in Zusammenhang bringen.

Dieser Umstand steht in Widerspruch zu dem Schluß von Pick und Bonnamour, daß bei Kaninchen mit einem Gewicht von unter 2 kg keine Arteriosklerose erzeugt werden kann. Nicht nur in dieser Gruppe, sondern bei allen meinen Versuchen im gegebenen Fall habe ich die allerstärksten Veränderungen in den Gefäßen gefunden.

Gehen wir zu den mikroskopischen Untersuchungen über. Ungeachtet der Dauer einiger Versuche (4 bis 5 Monate) bei großer Menge eingespritzten Adrenalins (18 bis 19 g) sind die Veränderungen in der Media sehr unbedeutend; sie äußern sich in Bildung kleiner spärlicher Flecken, hin und her zerstreut und bestehend aus nekrotisierten Muskelelementen in Gestalt von halb durchsichtigen, körnigen Massen. Die Mehrzahl der Muskelzellen zeigt keine sichtbaren Veränderungen, aber auch ein kleiner Teil derselben ist in Unordnung, die Kerne liegen an den allererdenklichsten Stellen, zirkulär, länglich und quer; viele sind verkleinert, homogen, färben sich stark (Pyknose), ein Teil befindet sich im Zustand des Zerfalls in einzelne Klumpen. In andern Fällen (Nr. 22, 23 und 24) fanden wir neben diesem eine bedeutende Menge von Mitosen in den Muskelzellen zweifellos pathologischen Charakters. In einigen Fällen (Nr. 25) gesellt sich zu den eben angeführten Veränderungen diffuse Wucherung des faserigen Bindegewebes. Kalkablagerung in sehr reichlichem Maß fanden wir nur in einem Fall (Nr. 22) in Form von Streifen mitten in der Dicke der Media. Die Streifen haben hier und da brüchige Stellen, wo man Ansammlungen von Zellen mit kleinen, runden oder ovalen Kernen sieht. Besonders interessant ist, daß man unter diesen Zellen Riesenzellen finden kann (Fig. 5 Taf. XIII). Um die Kalkherde herum sieht man eine Art von Kapsel, die aus Bindegewebe besteht. Die elastischen Fasern stellen gewöhnliche Veränderungen dar: sie sind verdünnt, stellenweise gestreckt, zerfallen in einzelne Körnchen, als wären sie verschmolzen. Kalkablagerungen in elastischen Fasern haben wir nie gesehen, sie kommen immer nur zwischen den Fasern vor. Die Intimaveränderungen bestehen in Quellung der subepithelialen Schicht, und ihrer Verdickung auf Kosten von Zellen, die in mehreren Reihen wuchern. Die wuchernden Zellen haben kleine runde und ovale Kerne, die sich sehr intensiv färben. Zwischen diesen Zellen findet sich wenig vom Bindegewebe und von elastischen Fasern, die in keinerlei Zusammenhang mit der Membrana elastica interna stehen.

Die Adventitia ist bisweilen sklerosiert (besteht aus derbem Bindegewebe, das sehr wenig Zellen enthält).

Die Vasa vasorum sind nicht verändert. Was die Veränderungen in den Organen betrifft, so haben wir häufig Herzhyper-

trophie gefunden. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Herzmuskels fanden wir viel Bindegewebe, das netzförmig angeordnet ist und in dessen Maschen sich atrophische homogene, braune Muskelzellen mit punktartigem Kern finden. In andern Organen wie Lungen, Leber, Nieren, Eierstock haben wir auch Bindegewebsentwicklungen gesehen.

Besonders interessant war der Befund einer apoplektischen Zyste von Kaffeebohnengröße. Die mikroskopische Untersuchung dieser Zyste zeigte Anwesenheit von großen, polygonalen Zellen mit halbdurchsichtigem Protoplasma und kleinem rundem Kern. Die Mehrzahl von diesen Zellen enthält Körnchen von braunem Pigment, das auch zwischen den Zellen sichtbar ist. Die Haufen von Zellen sind umflochten von Netzchen aus Bindegeweben. Die Wände der Gefäße, die man hier trifft, sind verdickt und bisweilen obliteriert. Wahrscheinlich haben wir es hier mit apoplektischen Herden, welche durch obliterierende Sklerose der Gehirnarterien hervorgerufen ist, zu tun.

Die zweite Unterabteilung bilden neun ausgewachsene Kaninchen: fünf Weibchen russischer, eins französischer Rasse und drei Männchen. Das Gewicht dieser Tiere erreichte 1690 bis 2410 g. Die Menge des eingespritzten Adrenalins pro dosi 0,09 bis 0,75 g und die Gesamtmenge 1,65 bis 33,21 g 1 ‰ Lösung. Die Versuche dauerten von 9 Tagen bis zu 6 Monaten. Sechs Tiere starben im Laufe der ersten Minuten nach der Injektion oder im Verlauf einiger Stunden und drei wurden durch Luftembolie getötet. Der nur in einem einzigen Fall eingetretene Tod nach sechsmonatigem Versuche kann wohl in Zusammenhang gebracht werden mit den starken Blutungen nach dem Abort, welcher infolge der Adrenalininjektion eintrat.

In den übrigen Fällen mit plötzlichem Tode nach langdauernden Versuchen ergab die Sektion nicht mehr diejenigen Veränderungen, welche wir gewöhnlich in Fällen plötzlichen Todes nach den ersten Einspritzungen fanden, d. h. Blutüberfüllung des Venensystems, Schlaffheit und Erweiterung der rechten Herzkammer, starke Verengerung der linken Kammer und Lungenödem.

Die makroskopischen Veränderungen in den Gefäßen dieser Unterabteilung äußern sich in Erweiterung des Lumens der Aorta,

Verdünnung der Wände und in einigen Fällen Unnachgiebigkeit, Bildung von Plaques, hauptsächlich am aufsteigenden Teil des Aortenbogens, äußerlich beurteilt ganz von gleichem Charakter wie in der Beschreibung der ersten Unterabteilung.

In einem Fall (Nr. 31) war die innere Oberfläche des aufsteigenden Bogens und der Aorta thoracica bedeckt mit Furchen und Vertiefungen und auch Erhöhungen; infolgedessen erinnerte sie an eine erhabene Geographiekarte.

Interessant ist es, daß bei zwei Versuchen, welche ein halbes Jahr dauerten und in welcher Zeit die Tiere (Nr. 33 und 34) je 100 Injektionen bekamen, in einer Menge von 33,21 g, in einem Fall (Nr. 33) gar keine Veränderungen eintraten, im andern sie sich nur in Unnachgiebigkeit der Aortenwand äußerten.

Die mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen äußern sich in der Mehrzahl der Fälle in ausgedehnter Nekrose der Muskelelemente der Media; mit der Zeit erreicht dieselbe einen so hohen Grad, wie wir es bisher noch nicht beobachtet hatten. So enthält in einem Fall (Nr. 34) die Media in ihrer ganzen Dicke fast gar keine zelligen Elemente (Fig. 1 Taf. XIII) sie besteht hier aus körnigen, halbdurchsichtigen Massen, in welchen die Reaktionen auf Kalk negative Resultate ergeben. Von andersartigen Bestandteilen begegnen wir hier einer hyalinartigen Masse (Nr. 29), welche sich nach van Gieson gelblich-braun färbt; mit Hämatoxylin färbt sie sich nicht, Reaktion auf Amyloid gibt sie nicht. Ein anderer Bestandteil war Kalk, dessen Ablagerung wir nur in einem Fall konstatieren konnten (Nr. 30). Ein besonders interessantes Bild zeigt die Aorta, welche wir dem äußern Ansehen ihrer innern Oberfläche nach mit einer erhabenen Geographiekarte verglichen (Nr. 31). Fast auf der ganzen Umgebung sind die innern Schichten ihrer Wand in narbiges Gewebe umgewandelt, welches an manchen Stellen bis zur Dicke der Media durchdringt (Fig. 8 Taf. XIII) nur an einigen Stellen sind die innern Schichten frei von diesen Furchen; solche Stellen ragen über das Lumen des Gefäßes hervor und entsprechen auf dem makroskopischen Präparate den Erhebungen unserer Reliefkarte. Das gefurchte Gewebe enthält eine unbedeutende Menge von Zellen, von denen einige, gleichsam wie von einer Kapsel umgeben, an Knorpelzellen erinnern. Elastische Fasern waren in dem ge-

furchten Gewebe nicht zu sehen, mit Ausnahme vereinzelter dünner Abrisse.

Was den Zustand der elastischen Fasern in den Gefäßen der angeführten Unterabteilung im allgemeinen anbetrifft, so erreichen sie die größten Veränderungen in den Versuchen Nr. 33 und 34; hier färben sie sich ungleichmäßig, haben ihre Kräuselung verloren, sind stellenweise gleichsam wie mit einem Kamme gekämmt, sind auf große Entfernungen unterbrochen; viele befinden sich im Zustand körnigen Zerfalls.

Veränderungen in der Intima fanden wir in zwei Versuchen (Nr. 28 und 32); sie äußerten sich in Verdickung derselben infolge von Wucherung der Zellen mit kleinen runden Kernen; ebenso wie die Kerne der Endothelzellen färben sie sich mit Hämatoxylin dunkler braun als die Muskelzellen der Media. Unter den Verdickungen der Intima liegt gewöhnlich die unbeschädigte Membrana elastica interna.

Unter den wuchernden Zellen begegnet man feinen, bindegewebsartigen und elastischen Fasern. Die Adventitia ist in der Mehrzahl der Fälle sklerosiert, selten begegnet man in ihr erweiterten Vasa vasorum und Häufchen kleiner, runder Zellen unbekannter Herkunft.

Irgendwelche Veränderungen in den Vasa vasorum, welche wir am häufigsten an flachen Schnitten untersuchten, haben wir hier nicht gesehen.

Folglich ergeben die mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen dieser Untergruppe folgendes: Verdickung der Intima hauptsächlich infolge Wucherung des Endothels, starke Nekrose der Muskelfasern der Media, in ihr Ablagerung hyalinartiger Massen und Kalk, Wucherung des sklerotischen Gewebes und körnigen Zerfall der elastischen Fasern.

Die gegebenen Untersuchungen beider Untergruppen zusammenfassend, sehen wir, daß sich hier weder qualitative noch quantitative Unterschiede bei den Veränderungen in den Gefäßen der jungen und der ausgewachsenen Tiere finden.

Die Veränderungen in den Organen äußerten sich in folgendem: das Herz ist hypertrophisch; bei mikroskopischer Untersuchung ergaben sich dieselben Veränderungen, welche wir gewöhnlich in solchen Fällen unserer Experimente fanden und unter denselben

vor allen Dingen Wucherung des Bindegewebes im Muskel desselben.

Die Lungen in Fällen plötzlichen Todes stark ödematös, mit weit verzweigten Extravasaten, mehr oder weniger großer Menge von zelligen Elementen und eiweißhaltigem Transsudat, womit die Alveolen angefüllt sind; nach lange dauernden Versuchen fanden wir eine Verdickung der alveolären Scheidewände infolge von Wucherungen im Bindegewebe.

In der Leber beobachteten wir Bindegewebswucherungen um die zentralen Venen herum und zwischen den Leberzellenbalken.

Die Nebennieren waren in einigen Fällen stark hypertrophiert; einen besonders deutlichen Fall in dieser Hinsicht haben wir an Nr. 34, wo beide Nebennieren im Vergleich zur Norm vergrößert waren. Bei histologischer Untersuchung fanden wir eine Erweiterung der Gefäße und Extravasate in ihrer Rindenschicht, in einem Fall (Nr. 31) einen recht großen nekrotischen Herd.

Die Milz ist gewöhnlich stark verkleinert. Umfangreiche Blutergüsse fanden sich in der Schilddrüse. In dieser Untergruppe unsrer Versuche gelang es uns, einen sehr interessanten Einfluß des Adrenalins auf die Schwangerschaft zu beobachten. In einem der Fälle (Nr. 33) trat bei einem gesunden Weibchen am 26. Tage der Schwangerschaft ein Abort ein (Paarung am ersten Tage des Versuchs). Alsdann erfolgte fast nach 3 Monaten ein zweiter Abort — schwer zu sagen, in welchem Stadium der Entwicklung des Fötus. Nach dem dritten Abort starb das Tier; drei Föten wurden ausgeschieden, der vierte — mazerierte — fand sich in der Höhle des Uterus, in welchem sich auch eine reichliche Menge flüssigen mit Gerinnsel vermischten Blutes befand.

Dieser Fall bestätigt die Meinung von K ü l b s, nach dessen Beobachtung Adrenalin in abortiver Weise auf die Schwangerschaft wirkt, und widerspricht der Behauptung von L o e b und G i t h e n s, welche einen Einfluß des Adrenalins auf die Schwangerschaft in Abrede stellen. Auf diese Frage werden wir noch in der letzten Gruppe unserer Versuche zurückkommen.

Dritte Gruppe.

Die dritte Gruppe der Versuche wurde von uns zusammengestellt, um den Heilungsprozeß der sklerotischen Gefäße zu ver-

folgen. Mit diesem Ziel nach mehr oder weniger zahlreichen Adrenalininjektionen, genügend nach unsrer Voraussetzung, um Arteriosklerose in den Gefäßen zu erzeugen, ließen wir die Tiere in Ruhe und töteten sie in verschiedenen Zeiträumen nach Einstellung der Injektionen.

In dieser Gruppe waren fünf Tiere: drei ausgewachsene und zwei junge zwischen 1110 bis 3000 g. Zahl der Injektionen: 28 bis 36. Menge des Adrenalin pro dosi: 0,09 bis 0,45 g; Gesamtmenge: 6,2 bis 8,8 g 1 ‰ Lösung. Die Tiere wurden 1 bis 3 Monate nach Einstellung der Injektionen getötet. Dauer der Versuche 2 Monate 3 Wochen bis 4 Monate 3 Wochen.

Makroskopische Veränderungen in den Gefäßen fanden sich nur in zwei Fällen (Nr. 38 und 39) und bestanden in Bildung aneurysmatischer Ausbuchtungen an der Wand der Aorta thoracica, von der Größe einer Erbse oder einer Kaffeebohne; beim Druck hört man ein Knistern wie von Pergamentpapier; an der innern Oberfläche hatten sie hervorragende scharfe Ränder und einen unebenen Boden.

Die mikroskopischen Veränderungen äußerten sich in Nekrose der Muskelelemente der Aortenmedia in Gestalt von kleinen Flecken, bestehend aus körnigen Massen und diffuser Wucherung des Bindegewebes in derselben in Gestalt von Streifen, welche einen mehr oder weniger großen Teil der Umgebung des Gefäßes einnehmen. Bei aneurysmatischen Ausbuchtungen ist die Wand stark verdünnt; die Media besteht vorzugsweise aus nekrotischen körnigen Massen, unter welchen die meisten mit Kalk imprägniert sind. Um die kalkhaltigen Massen herum liegen zellige Anhäufungen, zwischen welchen sich häufig Riesenzellen mit zahlreichen (30 bis 40) Kernen finden. Letztere trifft man auch im Innern der Kalkherde, umgeben von hellen Zonen, als wäre der Kalk zur Auflösung gebracht. In andern Fällen sind die kalkigen Massen umgeben von Bindegewebe mit wenig zelligen Elementen.

Die elastischen Fasern zeigen solche Veränderungen, die wir gewöhnlich in den beiden ersten Gruppen beobachtet haben; sie sind verdünnt, stellenweise auf eine weite Strecke unterbrochen, viele von ihnen befinden sich im Zustand körnigen Zerfalls; in den kalkigen Herden sind sie nicht zu sehen. Die Veränderungen der Intima äußern sich nur im stellenweisen Schwellen des Endothels.

In der Adventitia zeigen sich die unbedeutenden Veränderungen darin, daß sie hauptsächlich aus faserigem Bindegewebe mit sehr unbedeutender Menge zelliger Elemente bestehen. Veränderungen in den Vasa vasorum, die wir an flachen Schnitten beobachteten, haben wir niemals gefunden. Die Veränderungen in den Organen äußern sich in der Mehrzahl der Fälle in starker Hypertrophie des Herzens, welche bei mikroskopischer Untersuchung irgendwelcher Veränderungen, außer diffuser Wucherung des Bindegewebes im Muskel, nicht zu finden war.

In der Leber fanden wir auch Wucherung des Bindegewebes (beim Durchschneiden hört man bisweilen ein Knistern). Die Wucherung des Gewebes ist sichtbar um die zentralen Venen und zwischen den Balken der Leberzellen.

In den Nieren fanden sich in einem Fall (Nr. 36) zahlreiche Hyalinzylinder.

In den Nebennieren, die bisweilen hypertrophisch waren, fanden wir außer Erweiterung der Kapillaren und Bildung von Extravasaten in der Rindenschicht keine Veränderungen. Die Resultate der Untersuchung dieser Gruppe von Versuchen unterscheiden sich dem Wesentlichen nach durch nichts von denjenigen der andern Gruppen, und deshalb können sie die von uns aufgeworfene Frage nicht beantworten. Die einzige Eigentümlichkeit, und zwar nur quantitativer Art, ist, daß wir hier dem Prozeß energischer Auflösung begegnen; wir fanden hier zahlreiche Riesenzellen als Phagocyten nicht nur um die kalkigen Herde herum, sondern auch im Innern derselben. Wir hatten Gelegenheit, eine solche Erscheinung einige Male bei den Versuchen ununterbrochener Injektionen zu beobachten, aber ein so deutlich ausgeprägter Prozeß ist uns nur in dieser Gruppe unsrer Versuche begegnet.

Vierte Gruppe.

Die vierte Gruppe bilden die Kaninchen, denen wir Adrenalineinspritzungen unter die Haut und in die Pleura- und Bauchhöhle machten.

Subkutane Injektionen wurden bei zwei Tieren ausgeführt — bei einem ausgewachsenen Weibchen und einem jungen Männchen im Laufe eines Monats 3 Wochen und dreier Monate. Ersteres erhielt 27 Injektionen von 0,25 bis 0,45 g, im ganzen 5,82 g 1 ‰

Lösung Adrenalin, letzteres Einspritzungen von 0,3 bis 0,6 g pro dosi, im ganzen 16,75 g Adrenalin. Weder makro- noch mikroskopische Veränderungen wurden in den Gefäßen gefunden.

In die Brusthöhle wurden Injektionen bei zwei Kaninchen gemacht, einem ausgewachsenen Weibchen und einem Männchen; Gewicht 1520 bis 1800 g; im Laufe von ungefähr $1\frac{1}{2}$ Monaten 17 bis 21 Injektionen, 0,25 bis 0,45 g pro dosi, im ganzen 5,44 bis 6,0 g 1 ‰ Lösung Adrenalin. Die Tiere wurden durch Luftembolie getötet.

Bei dem ersten dieser Tiere (Nr. 42) erhielten wir keinerlei Veränderunge weder in den Organen, noch in den Gefäßen. Im Uterus fanden sich zwei mazerierte Föten, ein größerer und ein bedeutend kleinerer. Die mikroskopische Untersuchung der Plazenta beider Föten ergab völlige Nekrose des Gewebes. Weder in der Uteruswand noch in den Plazenten konnten wir eine Erklärung für das Entstehen der Nekrose finden. Im Verlauf unsrer Versuche begegneten wir häufig Erscheinungen von Nekrose in den parenchymatösen Organen, welche wahrscheinlich hauptsächlich infolge der Kreislaufstörung in den Organen entstanden war und vielleicht vorzugsweise infolge der giftigen Wirkung des Adrenalins auf die Gewebe. Zu der Zahl solcher Erscheinungen gehört wahrscheinlich auch die eben genannte Nekrose der Plazenten, infolgedessen der Tod der Föten, der aber wahrscheinlich nicht zu gleicher Zeit erfolgte, da der eine Fötus bedeutend größer war als der andere.

Diese Tatsache zusammen mit dem früher Erwähnten (Nr. 33) überzeugt uns noch mehr von der abortiven Wirkung des Adrenalins. Die Wirkung desselben in dieser Hinsicht ist natürlich keine absolute ebenso wie die Wirkung auf die Gefäße nach unserer Meinung von der Individualität des Tieres abhängt.

Bei dem zweiten dieser Tiere (Nr. 43) fanden wir dasselbe Bild der Veränderungen in den Gefäßen, wie wir es bei den intravenösen Injektionen beobachtet hatten.

In der Aorta thoracica fanden sich aneurysmatische Ausbuchtungen der Wand von der Größe einer Erbse oder Kaffeebohne; an der innern Oberfläche des Gefäßes hatten sie scharfe, hervorragende Ränder und einen unebenen Boden. Die mikroskopische Untersuchung der Wandung des Aneurysma ergab Kalkablagerung

(Fig. 9 Taf. XIII) in Gestalt von langen Streifen mit Wucherung des Bindegewebes um dieselbe herum und zellige Anhäufung mit zahlreichen Riesenzellen; in der Dicke der Media überallhin zerstreute Streifen des Bindegewebes, welche einen mehr oder weniger großen Teil der Umgebung des Gefäßes ergriffen haben. Die elastischen Fasern sind häufig gerade gestreckt, haben ihre Kräuselung verloren, als wären sie mit einem Kamme gekämmt, sind auf bisweilen weite Strecken unterbrochen.

Die Intima ist stellenweise recht verdickt infolge von Wucherung endothelialer Zellen in einigen Reihen; Zwischenzellen finden sich als ganz feine bindegewebsartige und elastische Fäserchen.

Bei drei Tieren wurden Injektionen in die Bauchhöhle gemacht — zwei jungen und einem ausgewachsenen Kaninchen —; Gewicht 1140 bis 1460 g. Der Versuch dauerte $2\frac{1}{2}$ Woche bis 1 Monat 3 Wochen. Zahl der Injektionen 10 bis 21. Menge des Adrenalins pro dosi 0,25 bis 0,96 g 1 ‰ Lösung, Gesamtmenge 2,44 bis 6,42 g.

Veränderungen waren weder in den Organen noch in den Gefäßen zu finden. Folglich haben wir aus der gegebenen Gruppe der Versuche in einem einzigen Fall (Nr. 7) Veränderungen in den Gefäßen gefunden, die denselben Charakter trugen, wie wir ihn bei intravenösen Injektionen beobachteten; in den übrigen Fällen erhielten wir negative Resultate. Dieser Umstand findet aller Wahrscheinlichkeit nach seine Erklärung in der schnellen Zersetzung des Adrenalins in den Geweben (Heinz).

IV.

Überblick über die Veränderungen in den Gefäßen.

Ihre Beurteilung. Ursache ihrer Entstehung.

In Kürze wollen wir hier auf diejenigen Veränderungen in den Gefäßen hinweisen, welche wir in unsern Versuchen gefunden haben, unabhängig von der Dosis des Adrenalins, der Art der Injektion, dem Alter der Tiere usw.; nach Möglichkeit wollen wir versuchen, ihre Entstehung im Zusammenhang mit der Wirkung des Adrenalins auf die Gefäßwand zu erklären.

Die makroskopischen Veränderungen äußerten sich in der Verdünnung des Lumens der Aorta, bisweilen in Brüchigkeit der

Wände und Verwandlung derselben in eine knöcherne Röhre; bisweilen fanden sich vereinzelte oder zahlreiche Ausbuchtungen der Wand, welche gewöhnlich das Aussehen sackartiger Aneurysmen von der Größe einer Erbse bis zu einer Kaffeebohne haben. Die ausgebuchtete Wand ist gewöhnlich stark verdünnt, beim Druck hört man Knistern, bei der Berührung erinnert sie an Pergamentpapier oder eine Gelatinekapsel. An der innern Oberfläche wurden Unebenheiten bemerkt: Vertiefungen, Furchen, Plaques, Narben usw. Die Plaques überschritten selten die Größe eines Stecknadelkopfes, hatten in der Mitte eine Vertiefung, wie durch den Stich einer stumpfen Nadel hervorgerufen, von harter Konsistenz, gewöhnlich blasserer Farbe als die sie umgebende Oberfläche, bisweilen mit dunklen Punkten im Zentrum. Die Narben sind etwas eingezogen, als ob sich dort ein Defekt des Gewebes gebildet hätte.

Die Ränder der aneurysmatischen Ausbuchtungen sind gewöhnlich hart, ragen etwas über die Oberfläche hervor, ihr Boden ist uneben. Wir beobachteten hier Bildung eines Aneurysma dissecans und Ruptur der Aortenwand. Alle beschriebenen Veränderungen wurden am häufigsten in der Aorta thoracica beobachtet, sodann in dem aufsteigenden Bogen der Aorta und seltener noch in der Bauchaorta.

In bezug auf die makroskopischen Veränderungen in den Gefäßen stimmen unsere Beobachtungen ganz mit denjenigen überein, welche die Autoren in analogen Versuchen beschrieben haben.

Die mikroskopischen Veränderungen beziehen sich vor allem auf die Media, und mehr oder weniger waren sie in allen unsern Fällen deutlich ausgeprägt. Diese Veränderungen äußern sich in Folgendem: vor allem bilden sich die Veränderungen in den Kernen der Muskelzellen; sie sind im Zustande der Degeneration resp. Nekrose, welcher unter dem Namen Pyknose bekannt ist; ihr Umfang verkleinert sich, sie verwandeln sich in eine homogene Masse, färben sich intensiv mit Kernfarben; ferner zerfallen sie in einzelne Klumpen, und die ganze Zelle verschwindet.

Als Resultat dieses Unterganges der Muskelzellen erscheinen Herde, in welchen zellige Elemente gar nicht zu finden sind; ihren Platz nehmen formlose, halb durchsichtige, körnige Massen ein, die wie Flecken aussehen oder öfter noch wie Streifen; sie liegen in

der Mitte der Dicke der Media und ergreifen einen größeren oder kleineren Teil ($\frac{1}{4}$—$\frac{3}{4}$) der Umgebung des Gefäßes.

In der weiteren Entwicklung dieses Prozesses besteht die ganze Dicke der Media zum größten Teil aus solchen Massen, und die zelligen Kerne begegnen einem nur irgendwo, ganz vereinzelt oder in kleinen Häufchen; bisweilen findet man bloß Bruchstücke von Kernen. Diese Massen sind von glänzenden elastischen Fasern durchzogen, welche jetzt näher zueinander gerückt erscheinen. Neben diesen bemerkt man eine Regeneration der Muskelzellen, wovon die Mitosen zeugen, welche wir bisweilen in der Media gefunden haben.

Unter den übrigen Veränderungen in den Zellen ist häufig ihre unregelmäßige Lage zu bemerken; sie liegen oft nicht zirkulär wie im normalen Zustande, sondern schräg und quer, als wären sie auf derselben Fläche um 90 ° gedreht. Sehr häufig finden sich in den nekrotischen Massen Körnchen, welche alle Reaktion auf Kalk geben. Anfangs erscheinen sie in Gestalt von vereinzelten Körnchen und Häufchen und lagern sich nur in den nekrotischen Massen ab. Da in der Mehrzahl der Fälle die elastischen Fasern in diesem Stadium der Entwicklung des Prozesses noch nicht verändert oder nur unbedeutend verändert sind, so sehen wir, daß der Kalk nur z w i s c h e n den elastischen Fasern erscheint. Unmittelbare Kalkablagerung in den elastischen Fasern, wie wir es in den Schilderungen der Autoren finden, haben wir niemals beobachtet. Später, wenn auch die elastischen Fasern zugrunde gehen, fließen die Kalkkörnchen auch in dichte Massen zusammen in Gestalt von Streifen, welche einen größeren oder kleineren Teil der Umgebung des Gefäßes ergreifen. Ununterbrochene Streifen jedoch bilden sie niemals, sondern bestehen wie aus einzelnen Bruchstücken, welche untereinander verbunden sind unter einem Winkel von 150 ° bis 170 °. Der Kalk, als Fremdkörper, erzeugt eine Reaktion in dem umliegenden Gewebe, und wir sehen rund um dieselben herum Anhäufungen von kleinen Zellen mit runden, ovalen und spindelförmigen Kernen. Leukocytenartige Zellen haben wir hier niemals beobachtet. Besonders interessant ist, daß sich mitten unter den Zellen bisweilen vielkernige Riesenzellen befinden, welche die kalkhaltigen Massen zerfressen, indem sie bisweilen ins Innere des kalkhaltigen Herdes dringen. Dort, wo die Tätigkeit dieser

Phagocyten besonders energisch vor sich gegangen ist, erscheinen die kalkhaltigen Streifen gezackt, wie benagt.

Später sehen wir den Kalk von faserigem Bindegewebe umgeben, ihn wie mit einem Ring von größerer oder geringerer Dicke umfassend.

Jedoch nicht in allen nekrotischen Herden bilden sich Kalkablagerungen; häufiger noch entsteht hier eine Wucherung des faserigen Bindegewebes, eine kleine Menge zelliger Elemente enthaltend, und schließlich echtes Narbengewebe, das ein Zusammenschrumpfen der innern Oberfläche zur Folge hat, bildend. In diesem Gewebe begegnet man bisweilen Zellen, die wie von einer Kapsel umgeben sind und an Knorpelzellen erinnern. Derart war der Ausgang der Nekrose der Muskelfasern, wenn der Versuch eine mehr oder weniger regelmäßige Zeitdauer hatte.

Außerdem beobachteten wir in der Media Ablagerungen homogener, ganz durchsichtiger Massen, welche wir infolgedessen hyalinartige Massen nennen. Sie liegen entweder gleich unter der Membrana elastica interna und haben dann das Aussehen von Kugeln. oder in der Dicke der Media. Sie färben sich schwach braunrot mit Pikrofuchsin; Reaktion auf Amyloid geben sie nicht.

Sehr starke Veränderungen zeigen die elastischen Fasern. In den frischen nekrotischen Streifen sind sie gestreckter, haben ihre Kräuselung verloren; im weitern Verlauf des Prozesses, besonders wenn eine aneurysmatische Ausbuchtung der Wand entstanden ist. verdünnen sie sich, strecken sich noch mehr und erscheinen wie mit einem Kamme gekämmt. In dieser Zeit färben sie sich gewöhnlich ungleichmäßig, einige stark, andre nehmen kaum ihre spezifische Färbung an. Auf der Höhe der Entwicklung des Prozesses zerfallen sie in einzelne Körnchen, sind auf weite Strecken unterbrochen, stellenweise wie zerschmolzen. Dort, wo eine Kalkablagerung oder Bildung von Narbengewebe entstanden ist, an der Stelle der nekrotischen Herde sind gar keine elastischen Fasern zu sehen, oder es sind bloß Überreste von ihnen nachgeblieben in Gestalt vereinzelter faseriger Bruchstücke. Kalkablagerungen haben wir niemals in ihnen beobachtet. Den allergrößten Veränderungen unterliegen diejenigen Fasern, welche näher zum Lumen des Gefäßes liegen. Die Veränderungen der Intima äußerten sich am häufigsten in Schwellung des Endothels; infolgedessen scheint die

Epithelröhre wie abgetrennt von der Membrana elastica interna, auf welcher sie gewöhnlich unmittelbar liegt. Hier gelang es uns, auch bisweilen eine Ablagerung hyalinartiger Massen zu finden, die wir in der Media fanden. Nicht selten beobachteten wir auch eine Verdickung der Intima infolge von Zellenwucherung, welche ihrer Natur nach dem Endothel am nächsten stehen. An den zwischenzelligen Stellen zeigen sich bisweilen ganz dünne elastische und Bindegewebsfasern. Einen Zusammenhang der ersteren mit der Membrana elastica interna zu finden ist uns niemals gelungen; unter der verdickten Intima erscheint letztere ganz unbeschädigt.

Den Verdickungen der Intima entsprachen in der Mehrzahl der Fälle starke Veränderungen in der Media. Es kamen jedoch Fälle vor, wo keinerlei Zusammenhang zwischen den Prozessen in der Media und Intima vorlag.

Was die Adventitia anbetrifft, so beschränken sich die Veränderungen in ihr auf unbedeutende zellige Infiltration und Sklerosierung derselben, d. h. sie ist arm an zelligen Elementen geworden und besteht vorzugsweise aus Bindegewebsfasern.

Veränderungen in den Vasa vasorum haben wir außer Erweiterung derselben keine gefunden. Folglich heben wir folgende Hauptmomente in der Entwicklung des Prozesses hervor, den wir Adrenalinarteriosklerose nennen:

Nekrose der Muskelelemente und Verwandlung derselben in körnige Massen; in letzteren Kalkablagerungen oder öfter noch Wucherungen an der Stelle des sich bildenden Defektes des sklerotischen Gewebes, welches die innere Oberfläche der Aorta deformiert. Hand in Hand hiermit geht die Veränderung in den elastischen Fasern: Streckung, Verdünnung auf der höchsten Stufe der Entwicklung des Prozesses, Verwandlung in körnigen Zerfall, gleichsam Auflösung derselben. Die stärksten Veränderungen in den Muskelelementen und elastischen Elementen führen zur Bildung des Aneurysma aortae.

Zu den Veränderungen zweiten Ranges gehört die Ablagerung hyalinartiger Massen in der Media. Endlich muß noch die Verdickung der Intima infolge Wucherung der zelligen Elemente aller Wahrscheinlichkeit nach endothelialen Ursprunges angeführt werden und zwischen ihnen Entwicklung von elastischen und Bindegewebsfasern.

Das wäre ungefähr das Schema, nach welchem die Entwicklung unserer experimentellen Arteriosklerose vor sich geht.

Was die Feinheit des Prozesses — von histologischer Seite beurteilt — anbetrifft, so muß hier vor allem bemerkt werden, daß wir die Beteiligung der weißen Blutkörperchen am Prozeß in der Rolle von Phagocyten oder im Aufbau des die nekrotisierten Muskelelemente ersetzenden Bindegewebes niemals beobachtet haben; um so mehr leugnen wir irgendeinen Zusammenhang dieses Prozesses zu den Vasa vasorum.

Die Regeneration oder der reparatorische Vorgang kommt auf Kosten der Wucherung der fixen Zellen — bindegewebigen und wahrscheinlich muskulären — vor, was sich dadurch dokumentiert, daß wir hier nicht selten Mitosen sahen. In dieser Beziehung stimmt unsere Beobachtung mit Pearce und Stanton, Erb jun., Fischer und Külbs überein und steht in Widerspruch zu K. Ziegler und Orlowski, welche die Teilnahme von Leukocyten in diesem Prozeß anerkennen zu müssen glauben.

Eine wichtige Rolle in unserem Prozesse spielen Riesenzellen, die hier als Phagocyten erscheinen; sie haben die Eigenschaft, sich zu bewegen und einige Stoffe chemisch zu verändern (verdauen). Die Riesenzellen bei menschlicher Arteriosklerose hat Nikiforoff beschrieben.

Eine Teilnahme der Vasa vasorum an unserem Prozesse haben wir nie beobachtet.

Die Veränderungen in den elastischen Fasern sind nach unserer Untersuchung gleichen Charakters wie bei menschlicher Arteriosklerose, was von Weissmann und Neumann, Manchot, Zwingmann, Hilbert und Dmitrijeff beschrieben worden ist.

Zum Schluß dieses Kapitels wollen wir versuchen, die Veränderungen in den Blutgefäßen durch die Wirkung des Adrenalin zu erklären:

Das Adrenalin gehört zu den am stärksten die Gefäße verengenden Mitteln, die der jetzigen Pharmakologie bekannt sind. Diese Wirkung des Adrenalin in Zusammenhang mit der Blutdruckerhöhung ist von Oliver und Schäfer einerseits, Czybulski und Szymonowicz andererseits entdeckt worden. Erstere erklären solches durch unmittelbare Wirkung

von Adrenalin auf die Gefäßwände, letztere durch zentralen Einfluß. Die weiteren Untersuchungen von Velich, Biedl, Fränkel und Gottlieb sprechen klar genug gegen die Meinung letzterer.

Belavenez ist in seiner Untersuchung auch zu dem Schluß gekommen, daß Adrenalin unmittelbar auf die Gefäßwand einwirkt. Was die Frage anbetrifft, ob das Adrenalin unmittelbar auf die Muskelfasern oder auf den Nervenapparat einwirkt, so spricht sich die Mehrzahl der Autoren für die erste Auffassung aus. So konstatierte Läven bei Fröschen die Verwandtschaft des Suprarenin (bzw. Adrenalin) zu den Muskelelementen der Gefäßwand.

Salvioli kam zum Schluß, daß die Nebennierensubstanz auf die Muskeln unmittelbar wirkt und den Charakter eines tetanusartigen Krampfes hervorruft.

Zu diesem Resultat kommen Gottlieb und Heinz; schließlich führte d'Amato die Nebennierensubstanz per os ein und fand danach Nekrose der glatten Muskeln des Magens und der Harnblase. Daraus folgt, daß die Veränderungen in der Gefäßwand nach Adrenalin von der Blutdrucksteigerung und der unmittelbaren giftigen Wirkung auf die Muskelelemente, die zur Nekrose derselben führt, abhängen. Auf Grund unserer Untersuchungen kommen wir zu dem Schluß, daß diese zwei Faktoren der Wirkung des Adrenalin, d. h. Blutdrucksteigerung und giftige Wirkung desselben eine Hauptrolle bei Entstehung unserer experimentellen Arteriosklerose bei Kaninchen spielen. Die Meinung, daß nekrotische Veränderungen durch den Spasmus der Vasa vasorum entstehen, findet in unseren Experimenten keine Anhaltspunkte — wir fanden nie Veränderungen in den Vasa vasorum — und einen ganz ausgeprägten Prozeß haben wir nach so kleinen Dosen Adrenalin gefunden, daß man kaum annehmen konnte, sie seien durch einen starken Spasmus erzeugt worden.

Wenn wir auch den Einfluß dieses Faktors nicht ganz ausschließen wollen, so spielt er doch unserer Ansicht nach vielleicht erst in zweiter Linie eine Rolle in der Entstehung dieses Prozesses.

Zum Schluß versuchen wir es, das Verhältnis der Adrenalinsklerose zur gewöhnlichen menschlichen Sklerose näher zu bestimmen.

Die Meinungen der Autoren sind geteilt. Während einige mit J o s u é an der Spitze den Prozeß als völlig analog der menschlichen Sklerose ansehen, glauben andere, nur eine entfernte Ähnlichkeit konstatieren zu können, während schließlich die dritten die Adrenalinsklerose für einen der Verkalkung der Media im Greisenalter gleichwertigen Prozeß halten. Letztere Meinung hält wohl kaum einer Kritik stand, da die Kalkablagerung bei der Adrenalinsklerose keineswegs eine beständige und wesentliche Erscheinung bildet und bei meinen Versuchen nur etwa in 15 % zu konstatieren war, während sie bei der Arteriosklerose des Greisenalters ein grundlegendes Merkmal bildet. Als wesentliches Merkmal können Veränderungen genannt werden, die in den tätigen Elementen der Gefäßwand eintreten (Nekrose der Muskelelemente und Zerfall der elastischen Fasern) und die mit sekundärer Bindegewebsentwicklung in den entstandenen Defekten gefolgt sind. Es ist eigentlich nicht wunderzunehmen, daß das gegenseitige Verhältnis der menschlichen Sklerose zur Adrenalinsklerose zu den verschiedensten Kontroversen Anlaß gegeben hat, wenn wir den Umstand in Betracht ziehen, daß das Wesen des arteriosklerotischen Prozesses noch recht dunkel ist und wir oft nicht in der Lage sind, einen physiologischen Zustand der Arterienwand von pathologischen Veränderungen scharf zu trennen, ferner, daß für manche der Begriff der Endarteriitis identisch ist mit dem der Arteriosklerose, während sie für andere vollständig verschiedene Prozesse darstellen, und daß schließlich viele das Wesen der Arteriosklerose in Degenerationserscheinungen sehen, während andere dem nur eine nebensächliche Rolle zusprechen.

Die Lösung meiner Aufgabe gestaltete sich insofern etwas komplizierter, als der Bau der Gefäßwand unserer Versuchstiere nicht ganz dem Baue der menschlichen Gefäßwand entspricht. Die Intima, die den Sitz des arteriosklerotischen Prozesses beim Menschen darstellt, besteht bei Kaninchen nur aus einer Lage Endothelzellen, die unmittelbar auf der Membrana elastica interna liegt, während sie beim Menschen außerdem noch Muskelfasern, elastisches und Bindegewebe enthält, deren Hypertrophie bei der Arteriosklerose eine sehr wichtige Rolle spielt. Anderseits dürfen wir aber nicht vergessen, daß wir es bei der menschlichen Arteriosklerose mit einem jahrelang dauernden Vorgang zu tun haben.

während wir bei unsern Versuchen mit gesunden Kaninchen experimentierten und einen Prozeß beobachten, der sich in einigen Monaten bis höchstens einem halben Jahre entwickelt hat. Wenn wir mit J o r è s annehmen, daß dem arteriosklerotischen Prozesse eine Hypertrophie der Intima zugrunde liegt, welche in der Aorta mit einer Hypertrophie des elastischen und Muskelgewebes sowie einer fettigen Degeneration der hypertrophischen Schicht verbunden ist, so können wir begreiflicherweise keine Analogie in unserem Prozesse mit der menschlichen Arteriosklerose finden, da die Intima unserer Versuchstiere diese Elemente ja gar nicht besitzt. Die Verdickungen der Intima, die wir bei unseren Versuchen beobachteten, bestehen aller Wahrscheinlichkeit nach in einer Wucherung der Endothelzellen, zwischen denen sich zuweilen elastische und Bindegewebsfasern finden. Wir halten diesen Prozeß nicht für einen primären, sondern für einen sekundären, kompensatorischen im Sinne T h o m a s. Einen degenerativen Vorgang (Verfettung), das zweite Hauptmerkmal der Arteriosklerose, haben wir nie beobachten können.

Mit den oben genannten Veränderungen ist noch längst nicht die große Masse der sich in der Gefäßwand abspielenden und auch zur Arteriosklerose gerechneten Prozesse erschöpft. Ich meine die Gruppe ätiologisch ganz verschiedener Erkrankungen der Gefäßwand, auf Grund deren T h o m a s seine Lehre von der Entstehung der Arteriosklerose gegründet hat. Es sind das chronische Erkrankungen der Gefäße, welche durch eine Bindegewebsentwicklung teils, wie man glaubt, entzündlichen, teils regenerativen Charakters gekennzeichnet sind und welche O r t h mit dem Allgemeinnamen Endarteriitis productiva fibrosa benannt hat. Mit dieser Erkrankung hat nun unsere experimentelle Sklerose eine große Ähnlichkeit, und zwar speziell mit derjenigen, die sich bei Syphilitikern in der Gefäßwand abspielt. Ich führe, um diese Ähnlichkeit näher darzutun, einige Arbeiten an, die die syphilitische Erkrankung der Gefäße zum Gegenstand ihrer Untersuchung haben. D ö h l e (1885) fand bei Lues Veränderungen in der inneren Wand der Aorta in Form von Vertiefungen und Furchen, hervorgerufen durch Defekte in den tieferen Schichten der Aorta.

Außerdem fand er aneurysmatische Ausbuchtungen der Gefäßwand. Die mikroskopischen Veränderungen spielten sich

hauptsächlich in der Media ab und bestanden in einer entzündlichen Infiltration, Entwicklung von Granulation und Narbengewebe. Die Veränderungen in der Intima waren sehr spärlich und unbedeutend. Durch Untergang von Muskelgewebe und elastischen Fasern waren Aneurysmen entstanden. Puppe beobachtete bei Syphilis in der Media der Aorta eine herdweise Entwicklung von Narbengewebe; stellenweise fand er Herde mit einem auffallenden Fehlen jeglicher Zellkerne, stellenweise wiederum eine vollständige Nekrose der Zellen mit Zerbröckelung der elastischen Fasern und Verdickung der Intima; in einem Falle fand er Verkalkungsherde zwischen Intima und Media. Oft waren Riesenzellen zu finden. Backhaus beobachtete Veränderungen in der Aorta ascendens. Die Intima ist zuweilen glatt, ohne irgendwelche Spuren von Verdickung, Verkalkung, fettiger Degeneration und Zerfall. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine ausgeprägte Gewebsnekrose. Die nekrotischen Herde sind mit Leukocyten infiltriert, an der Peripherie bildet sich faseriges, sklerotisches Gewebe. Eine Verdickung der Intima wurde nur da beobachtet, wo die Veränderungen in der Media am stärksten ausgeprägt sind, was den Autor veranlaßt, sich der Meinung Thomas über die kompensatorische Verdickung der Intima da, wo die Media pathologisch verändert ist, anzuschließen.

Wenn wir die Angaben dieser drei Autoren zusammenziehen, so erhalten wir ein Bild einer Arterienerkrankung, die ganz unserer experimentellen Adrenalinsklerose ähnelt.

Wenn man also zu arteriosklerotischen auch die Prozesse rechnet, welche durch Entwicklung von fibrösem Gewebe teils entzündlichen, teils regenerativen Charakters gekennzeichnet sind und wo die Verdickung der Intima einen sekundären, kompensatorischen Prozeß darstellt, aber nicht das Wesen des krankhaften Prozesses, so können wir auch die experimentelle Adrenalinsklerose als analog der menschlichen Sklerose ansehen.

Wir sind also, die Ergebnisse unserer Untersuchungen kurz zusammenfassend, zu folgenden Schlüssen berechtigt:

1. Das Adrenalin besitzt bei Einführung ins Blut starke toxische Eigenschaften. 65 % der Versuchstiere starben nach

2 Minuten bis einigen Stunden nach Injektion von Adrenalin. 40 % der Tiere starben im Laufe der ersten 2 Wochen, die übrigen lebten bis zu 4 Monaten.

2. Der Tod erfolgt wahrscheinlich infolge von Atmungslähmung.

3. Weder das Alter noch das Gewicht spielt dabei eine wesentliche Rolle.

4. Die toxische Wirkung hängt von den individuellen Eigenschaften der Tiere ab; es ist daher schwer, eine maximale toxische Dosis zu fixieren.

5. Stärkstes Lungenödem, Überfüllung des Venensystems mit Blut und Kontraktion (Spasmen) des linken Ventrikels sind ständige Sektionsbefunde.

6. Die subkutane Injektion und die Injektion in die serösen Körperhöhlen in Dosen, die das Zehnfache der intravenösen übertrafen, hatten nicht die geringste Wirkung.

7. Die Veränderungen in den Gefäßen treten sehr bald auf; die ersten Anfänge kann man schon nach 2 Tagen sehen, nach 6 Tagen ist schon eine recht ausgedehnte Nekrose der Muskelfasern zu konstatieren, und nach einer Woche schon echte sklerotische Veränderungen: die Bildung von arteriosklerotischen Plaques mit Kalkablagerungen.

8. Die Gefäße junger Kaninchen sind bei Injektion nicht zu großer, steter Dosen widerstandsfähiger als die Gefäße erwachsener Kaninchen. Sklerotische Veränderungen treten bei ihnen nur bei sehr langdauernden Experimenten auf.

9. Die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße ist eine außerordentlich individuelle: bei einigen Tieren erhielten wir nach 7 Tagen derartig starke Veränderungen, wie wir es bei anderen nicht einmal nach 6 Monaten beobachten konnten.

10. Die mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen bei intravenöser Injektion bestehen in Nekrose der Muskelelemente in der Media, Kalkablagerungen und Entwicklung von Narbengewebe, kompensatorischer Verdickung der Intima durch Wucherung der Endothelzellen und Veränderungen der elastischen Fasern, welche durch eine Verdünnung und Streckung der Fasern und körnigen Zerfall charakterisiert sind.

11. In der Adventitia sind nur unbedeutende Veränderungen zu bemerken: zuweilen kleinzellige Infiltrationen, öfters jedoch

eine Umwandlung in fibrilläres Bindegewebe. Die Vasa vasorum sind ohne Veränderungen.

12. In der subendothelialen Schicht der Intima und in der Media findet man zuweilen hyalinähnliche Massen, die von Autoren nicht beschrieben worden sind.

13. Hand in Hand mit Degenerationsprozessen in den Muskelelementen gehen Regenerationsprozesse vor sich, worauf die oft von uns beobachteten Mitosen hinweisen.

14. Der makroskopische Prozeß dokumentiert sich in einer Brüchigkeit der Gefäßwand, Veränderungen der inneren Gefäßwand, Bildungen von Plaques und aneurysmatischen Ausbuchtungen der Aorat.

15. Die Veränderungen lokalisieren sich hauptsächlich in der Aorta, seltener in den mittelgroßen Gefäßen.

16. Oft sieht man in den Verkalkungsherden oder um dieselben herum in großer Anzahl Riesenzellen, welche wahrscheinlich die Rolle von Phagocyten spielen.

17. Der Prozeß der Regeneration geht ausschließlich durch Wucherung der fixen Elemente vor sich; eine Beteiligung von Leukocyten haben wir nie beobachten können.

18. Die Veränderungen in den Gefäßen entstehen einesteils durch die toxische Einwirkung des Adrenalins auf die Muskelelemente, deren Resultat die Nekrose ist, anderseits durch die äußerst starke Blutdrucksteigerung, welche zuweilen eine Zerreißung der Gefäßwand zur Folge hat.

19. Die Veränderungen in den Gefäßen sind der menschlichen Arteriosklerose analog, und zwar mit der Gruppe, die durch regenerative Wucherung des Bindegewebes in der Gefäßwand charakterisiert ist.

20. Die Veränderungen in den Organen bestehen teils in Bildung von nekrotischen Herden, teils in Bindegewebsentwicklung. Am meisten dürfte die zirrhotische Veränderung der Leber Interesse beanspruchen.

21. Eine beständige Erscheinung bildet die Hypertrophie des Herzens mit Bindegewebsentwicklung in der Muskulatur.

22. Die beobachteten Zysten im Gehirn sind als Resultat einer obliterierenden Endarteriitis der Hirngefäße anzusehen.

23. Das Adrenalin hat bei intravenösen Injektionen und bei Injektionen in die serösen Körperhöhlen eine abortive Wirkung.

24. Nach Adrenalininjektion in die Pleurahöhle erhält man dieselben Veränderungen in den Gefäßen wie bei intravenösen Injektionen.

25. Die subkutane Adrenalininjektion sowie die Injektion in die Bauchhöhle haben keine Veränderungen in den Gefäßen zur Folge.

Literatur.

1. Adler, J., and Hensel, O. Intravenous injections of nicotine and their effects upon the aorta of rabbits. The Journ. of Med. Research, XV, 2 Sept. 1906.
2. Afanassieff, W. A., Zur Pathologie des akuten und chronischen Alkoholismus. Experimentelle Untersuchung. Zieglers Beiträge, 1890, Bd. 8.
3. D'Amoto, Weitere Untersuchungen über die von Nebennierenextrakten bewirkten Veränderungen der Blutgefäße und anderer Organe. Berl. klin. Woch. 1906, Nr. 33 u. 34.
4. D'Amoto, L., e Flagella, V., Le lesion aortiche prodette dagli estratti di capsule surrenali Giorn internaz. delle Sc. med. 1905.
5. Anino, B., Avvelenamento cronico da piombo, Lavore Sperimentale, Estr. dell' Arch. Ital. d. Clin med. XXXII. Zit. nach Jores, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose.
6. Backhaus, F., Über Mesarteriitis syphilitica und deren Beziehung zur Aneurysmabildung der Aorta. Zieglers Beiträge, Nr. 22, 1897.
7. Baylac, M. J., Athérome expérimental de l'aorte consécutif à l'action du tabac. Compt. rend. de la Soc. de Biologie, 1906, S. 935.
8. Baylac et Albarède, Recherches expérimentales sur l'athérome de l'aorte consécutif à l'action de l'adrénaline. Compt. rend. de la Soc. de Biol. LVII, 1905.
9. Belavenez, P. P., Wirkung des Adrenalins auf den tierischen Organismus (russisch). Russk. Wratcz 1907, Nr. 7.
10. Beneke, R., Die Ursache der Thrombusorganisation. Zieglers Beiträge, Bd. 7.
11. Bervoets, H., Over Spontaan gangreen en over de van zenuwlizden afhanneligne veranderingen in de wanden bor bloedvaten. Nederl. tijdschr. v. Geneeskunde, 1894. Zitiert nach Jores, Wesen und Entwicklung usw.
12. Biedl, Vorläufige Mitteilung über die physiologische Wirkung des Nebennierenextraktes. Wien. klin. Woch. 1906, S. 157.
13. Boinet, E., et Romary, Recherches expérimentales sur les aortites. Arch. de méd. exp. 1897.
14. Biland, J., Über die durch Nebennierenpräparate gesetzten Gefäß- und Organveränderungen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 87.

15. Bondareff, Die Veränderung der automatischen Nervenzentren und Muskel des Herzens unter Einfluß des Alkohols. Inaug.-Diss. (russisch).

16. Braun, L., Zur Frage der Arteriosklerose nach intravenöser Adrenalinzufuhr. Münch. med. Woch. 1905, S. 533.

17. Cechanowitsch, Über den Einfluß der Durchschneidung des Halssympatikus auf die Veränderungen des äußeren Ohres bei Kaninchen und Hunden. Inaug.-Diss. Petersburg 1897 (russisch).

18. Citron, J., Über die durch Suprarenin experimentell erzeugten Veränderungen. Zeitsch. f. exp. Pathol. 1905, Bd. 1, S. 648.

19. Crocq, Contribution à l'étude expérimentale des artérites infectieuses. Arch. de méd. expér. 1894, S. 583.

20. Cummins, W. T., and Stouh, P. S., Experimental arteriosclerosis by adrenalin inoculations and the effect of potassium sodide. Univ. Pensylw med. bull. July 1906, vol. 19, No. 5. Zitiert nach Zentralbl. f. allg. Pathol. XVII, Nr. 8, 1906.

21. Czylarz, E., und Helbing, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen von Nervenläsionen zu Gefäßveränderungen. Zentralbl. f. pathol. Anat., Bd. 8, 1897.

22. Dmitrieff, A., Die Veränderungen des elastischen Gewebes der Arterienwände bei Arteriosklerose. Zieglers Beiträge, 22.

23. Dujardin Beaumetz et Audigé, Recherches sur l'alcoolisme chronique. Compt. rend. de la Soc. de Biologie. T. 96, 1883.

24. Durante, Untersuchung über die Organisation des Thrombus. Strickers med. Jahrb. 1872.

25. Erb, W., jun., Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalininjektionen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1905, Bd. 53.

25 a. Derselbe, Über Gehirnblutungen beim Kaninchen nach Adrenalininjektionen. Zieglers Beiträge, 7. Suppl.-Heft 1905.

26. Fischer, B., Experimentelle Arterienerkrankungen durch Adrenalininjektionen. Münch. med. Woch. 1905, S. 630.

27. Fränkel, A., Über neurotische Angiosklerose. Wien. klin. Woch. 1896.

27 a. Derselbe, Beiträge zur Physiologie und physiologischen Chemie der Nebennieren. Wien. med. Blätt. 1896, Nr. 14 bis 16.

28. Gilbert, A., et Lion, G., Artérites infectieuses expérimentales. Arch. de méd. expér. 1904. Compt. rend. 1889, 12 oct.

28 a. Derselbe, Note sur l'athérome artériel expérimental. Arch. de méd. expér. 1904.

29. Gottlieb, Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf Herz und Gefäße. Arch. f. exp. Pharmakol., Bd. 51.

30. Greven, H. v., Versuche über chronische Bleivergiftung beim Kaninchen. Inaug.-Diss. Bonn 1900.

31. Hedinger, E., Über experimentell durch Adrenalin erzeugte Arterienerkrankungen bei Kaninchen. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1905, Nr. 45.

32. Heinz, R., Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. Bd. 1, Hälfte 2 und Bd. 2, Hälfte 1.
33. Hilbert, P., Über das Vorkommen von Rupturen der elastischen Innenhaut an den Gefäßen Gesunder und Herzkranker. Dieses Arch., Bd. 142.
34. Jores, L., Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.
35. Josué, M. O., Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. Compt. rend. de la Soc. de Biol. LV, p. 1374.
35a. Kaiserling, C., Beitrag zur Wirkung intravenöser Suprarenininjektionen auf die Kaninchenaorta. Berl. Klin. Wochenschr. 1907, Nr. 2.
36. Korányi, v., Über die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arteriosklerose. Dtsch. med. Woch. 1906, 26. April.
37. Kossa, J., Über die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen. Zieglers Beiträge, Bd. 29, 1901.
38. Krehl, L., Pathologische Physiologie. Leipzig.
39. Kremjanski, Über die Pachymeningitis interna bei Menschen und Hunden. Dieses Arch., Bd. 42, 1868.
40. Kulbin, Alkoholismus. Zur Frage über den Einfluß der chronischen Vergiftung mit Äthyl- und Amylalkohol auf Tiere. Inaug.-Diss. (russisch).
41. Külbs, Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1905, Bd. 53.
42. Läven, Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. Arch. f. exp. Pharmakol., Bd. 51.
43. Lebenson, Pathologische Veränderungen unter Einfluß des Alkohols. Inaug.-Diss. (russisch).
44. Lewaschew, S., Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Nervensystems bei Gefäßerkrankungen. Dieses Arch., Bd. 92, S. 152.
45. Lissauer, M., Experimentelle Arterienerkrankungen beim Kaninchen. Berl. klin. Woch. 1904.
46. Loeb et Githens, The effect of experimental conditions of the vascular lesions produced by adrenalin. American Journal of medical sciences. CXXX. 1905.
47. Loeper, Maurice, Action de l'adrénaline sur l'appareil cardiovasculaire et sur la capsulesurrénale. Compt. rend. de la Soc. de Biol. LV. 27 novembre 1903.
48. Lortat-Jacob et Sabaréanu, Du rôle de la castration dans la production de l'athérome expérimentale. Compt. rend. de la Soc. de Biol. LVIII.
48a. Dieselben, Pathogénie de l'athérome artériel et thyréoidectomie. Daselbst LVII.
49. Lubarsch, O., Die allgemeine Pathologie. Wiesbaden 1905.

50. Lunz, A., Über das Verhalten der Elastizität der Arterien bei Vergiftung mit Phosphor, Quecksilber und Blei. Inaug.-Diss. Dorpat 1892.
51. Maier, R., Experimentelle Studien über Bleivergiftung. Dieses Arch., Bd. 90.
52. Manchot, Über die Entstehung der Aneurysmen. Dieses Arch., Bd. 121, 1890.
53. Marchand, Eulenburgs Realenzyklopädie. Art. Arterien. Bd. 2, 1894.
54. Marini. Adrenalin und Arteriosklerose im allgemeinen. Gazz. d. Ospedali Nr. 22. Zitiert nach Dtsch. med. Woch. 1905.
55. Nikiforoff, Material zur Frage über sogenannte Pseudotuberkulose und Riesenzellen um die Corpora aliena (russisch).
56. Oliver a. Schäfer, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. Journ. of physiolog. Vol. 18.
57. Orlowski, Über künstliche Atheromatosis aortae bei Kaninchen, hervorgerufen durch Adrenalin-, Digalin-, Strophantin-, Adonininjektionen (russisch).
58. Pearce, Experimental myocarditis a stady of the histological changes following intravenous injections of adrenalin. The Journ. of exp. med. Vol. 8 1906 May 25.
59. Pearce und Baldauf, Gefäßläsionen beim Kaninchen durch Einzeladrenalininjektionen. American. journ. of the med. Science. No 1906 S. 737.
60. Pearce and Stanton (From the Bender Laboratory, Albany New-York), Experimental Arteriosclerosis, studies from the Rockefeller Institute for Med. Res. Vol. V.
61. Pekelharing, C. A., Endothelwucherung in Arterien. Zieglers Beiträge, Bd. 8.
62. Pernice, B., Ricerche intorno alla etiologia dell' arterite sperimentale di origine microbica. Atti del. R. Acad. delle Sc. med. in Palermo 1895.
63. Petrow, N. W., Alkoholismus. Veränderungen dabei in den Blutgefäßen (russisch).
64. Pranter, v., Zur Färbung der elastischen Fasern. Zentralbl. f. allg. Pathol., Bd. 13.
65. Puppe, Deutsche medizinische Wochenschrift 1895.
66. Rzentkowski, C., Atheromatosis aortae bei Kaninchen nach intravenösen Adrenalininjektionen. Berl. klin. Woch. 1904, Nr. 31.
67. Salvioli, J., Du mode d'agir de l'extrait de capsules surrénales sur le tissu musculaire lisse. Arch. ital. de Biol. T. XXXVII. 1902.
68. Scheidemandel, E., Über die durch Adrenalininjektionen erzeugte Aortenverkalkung der Kaninchen. Dieses Arch. 1905, Bd. 181.
69. Sokoloff, A., Über die Bedeutung der Bindegewebsneubildung in der Intima doppeltunterbundener Arterien. Zieglers Beiträge. Bd. 14.
70. Stieglitz, Eine experimentelle Untersuchung über Bleivergiftung. Arch. f. Psych., Bd. 24.
71. Sturli, A., Gefäßveränderungen nach Injektionen von Methylamino-Acetobrenzkatechin. Münch. med. Woch. 1905, S. 630.

72. Szymonowicz, Die Funktion der Nebennieren. Pflügers Arch., Bd. 64.
73. Tepljaschin, Zur Frage über pathologisch-anatomische Veränderungen im Zentralnervensystem bei Tieren, bei akuten und subakuten Vergiftungen mit Äthylalkohol. Inaug.-Diss. (russisch).
74. Thérèse, Étude anatomo-pathologique et expérimentale des artérites secondaires aux maladies infectieuses. Thèse de Paris 1893.
75. Thoma, R., Über die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes. Dieses Arch., Bd. 93 bis 95, 104 bis 106.
76. Torri, O., Über die pseudo-atheromatösen Veränderungen nach Adrenalininjektionen. Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat., Bd. 17, Nr. 8, 1906.
77. Trachtenberg, M. A. Verknöcherung der Knorpelbildungen in der Aorta des Kaninchens, hervorgerufen durch Adrenalininjektionen (russisch).
78. Velich, Über die Entwicklung des Nebennierenextraktes auf den Blutkreislauf. Wiener med. Woch., 1898, S. 1253.
79. Weissmann und Neumann, Über die Veränderungen der elastischen Fasern infolge von Arteriosklerose. Allg. Wiener med. Ztg. 1890.
80. Ziegler, Kurt, Über die Wirkung intravenöser Adrenalininjektion auf das Gefäßsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Zieglers Beitr. Bd. 38, 1905.
81. Zwingmann, Das elastische Gewebe der Aortenwand und seine Veränderungen bei Sklerose und Aneurysmen. Dorpat 1891.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

Fig. 1. Aorta abdominalis des Kaninchens Nr. 34. Die Nekrose der Muskelelemente der Media. van Gieson. Zeiss, Obj. A, Okul. 2. a Adventitia, m Media, n körnige halbdurchsichtige Massen, woraus die Media hauptsächlich besteht.

Fig. 2. Aorta thoracica des Kaninchens Nr. 13. Die Veränderungen der elastischen Fasern im nekrotischen Herde. Orceinfärbung. Zeiss, Obj. A, Okul. 2. e elastische Fasern mit starker Kräuselung vor ihrem Eintreten in den nekrotischen Herd, e, verdünnte, gestreckte, wie mit einem Kamme gekämmte.

Fig. 3. Aneurysma saccatum Aortae thorac. Desselben Kaninchens. van Gieson. Leitz, photogr. Obj. 24, Okul. 3 (Vergrößerung 25 fach). a Aneurysmatische Ausbuchtung der Gefäßwand; die Media besteht aus körnigen, teils Eiweiß-, teils Kalkmassen, C Häufchen von Kernen, v die unveränderte Wand der Aorta.

Fig. 4. Arteria carotis des Kaninchens Nr. 19. Stellenweises Verschwinden der Membrana elast. int. Orceinfärbung. Zeiss, Obj. D, Okul. 2. e unveränderte Membrana, e, Membr. int. aufgelöst und zerfallen in kleine Körnchen.

Fig. 5. Aorta thorac. des Kaninchens Nr. 22. Kalkablagerung und Riesenzellen in der Media. van Gieson. Zeiss, Obj. E, Okul. 2. a Adventitia, i verdickte Intima, m Media, in der man sieht: c Kalk, G Riesenzellen, f Bindegewebe.

Fig. 6. Arteria carotis des Kaninchens Nr. 13. Ablagerung hyalinartiger Massen in der Gefäßwand. van Gieson. Zeiss, Obj. A, Okul. 2. a Adventitia, m Media, g hyalinartige Massen.

Fig. 7. Aorta abdominalis des Kaninchens Nr. 18. Verdickung der Intima. van Gieson. Zeiss, Obj. D, Okul. 2. i verdickte Intima, die aus einigen Reihen von Zellen besteht. Unter der Verdickung m unbeschädigte Membrana elastica interna; n Anfangsstadium der Nekrose in der Media.

Fig. 8. Aortenbogen des Kaninchens Nr. 31. Die Wucherung des sklerotischen Bindegewebes in der inneren Schicht der Gefäßwand. van Gieson. Zeiss, Obj. A, Okul. 2. a Adventitia, m Media, f Bindegewebe.

Fig. 9. Aorta thoracica des Kaninchens Nr. 43. Kalkablagerung in der Media. Bearbeitet nach Kossa mit Karmin-Nachfärbung. Zeiss, Obj. A, Okul. 2. g unveränderte Gefäßwand, c Kalk.

XXII.

Die Hydronephrose und ihre Beziehung zu akzessorischen Nierengefäßen.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Erlangen.)

Von

Privatdozent Dr. Hermann Merkel.

(Mit 16 Textfiguren.)

Die folgenden Auseinandersetzungen sollen sich lediglich auf die Fälle von Hydronephrose beziehen, bei denen die Erweiterung der Harnwege nur auf das Nierenbecken beschränkt ist und nicht weiter auf den Ureter übergreift, eine Form, die ja fast niemals doppelseitig auftritt, dafür aber mitunter die höchsten Grade erreichen kann. Während die mannigfachen anderen Formen der Hydronephrose in ihrer ätiologischen Beziehung meist klar liegen, bieten die hier in Rede stehenden Formen nicht selten große Schwierigkeiten für eine befriedigende Erklärung ihrer Entstehung. Oft freilich liegen die Verhältnisse auch in den letzteren Fällen einfach; so z. B., wenn Stenosen des Ureteranfangs sowie Konkre-

mente oder Tumoren, die am bzw. im Ureteranfang gelegen sind, den Urinabfluß erschweren oder eventuell wiederholt vorübergehend aufheben können, wenn Knickungen des Ureters durch Lageveränderung der Niere (Wanderniere) die Ursache der meist intermittierende Erscheinungen erzeugenden Hydronephrose sind. Ferner werden als Ursachen dieser Form genannt abnorme, klappenartige Faltenbildungen im Ureter, die zuweilen nach oben gerichtet, also nach Art der Venenklappen vorhanden sein sollen und die, wie Cohnheim treffend bemerkt (S. 395), so viel genannt und doch so selten wirklich gefunden werden.

Endlich aber wird für diese Form der lediglich auf Niere und Nierenbecken beschränkten hydronephrotischen Erweiterung verantwortlich gemacht eine abnorme Insertion des Ureters im Nierenbecken, wobei meist die Implantation spitzwinklig sein und nicht an der tiefsten Stelle des Nierenbeckens gelegen sein soll. Diese letztere Anomalie, die ebenso wie die besprochene Taschenbildung natürlich angeboren sein müßte, führe dazu, daß beim aufrecht stehenden Individuum nie eine völlige Entleerung des Nierenbeckens möglich sei und auf diese Weise ein ständiger Residualharn im Becken bleibe, der leicht zu Zersetzungen und Pyelitiden Veranlassung geben könne; führt nun diese spitzwinklige Ureterimplantation an sich schon [1]) zu einer sog. Spornbildung am Ursprung des Ureters, und zwar am untern Rande der Eintrittsöffnung, so wird bei entzündlicher Schleimhautschwellung im Nierenbecken dieser Sporn zum Klappenventil werden, das bei Überdruck im Nierenbecken ähnlich verhängnisvoll wirkt wie der hypertrophische Mittellappen der Prostata auf das Orificium internum urethrae, d. h. mit steigendem Innendruck wird der Klappenverschluß stärker und damit auch wieder die Ausdehnung des Nierenbeckens. Wir haben also auch hier einen richtigen Circulus vitiosus vor uns; mit jeder Pyelitisattacke wird nun aber der Sack größer und damit das Spornventil an der Abgangsstelle des Ureters wirkungsvoller, so daß bei gehäuften Anfällen unter Umständen ganz enorme hydronephrotische Säcke entstehen können.

Während somit die mechanischen Verhältnisse, die sich hierbei abspielen, völlig klare sind, so ist dagegen die Frage sehr schwer

[1]) Was schon Virchow (S. 268) hervorhebt.

zu entscheiden, ob diese Klappenventilbildung, die eben meist in der falschen Insertion ihre Ursache hat, in allen Fällen als eine angeborene zu betrachten ist oder nicht. Ich möchte das entschieden verneinen und bin eher geneigt, auf Grund der folgenden Ausführungen anzunehmen, daß die sogenannte falsche Implantation und die damit verbundene Klappenbildung in der Mehrzahl der Fälle erst erworben werden; daß also höchstens in einem Teile der hier einschlägigen Fälle die falsche Implantation als wirklicher Entwicklungsfehler betrachtet werden darf!

Einer derartigen Vermutung ist freilich früher schon von verschiedenen Autoren Ausdruck verliehen worden. So erinnert z. B. Cramer daran, daß bei der hydronephrotischen Wanderniere zunächst durch die Verschiebung des Nierenbeckens gegen den fester an der Unterlage fixierten Ureteranfang sich die Austrittsstelle des letzteren von dem tiefsten Punkt des Nierenbeckens scheinbar nach oben verschiebt; dadurch kommt es zur Harnstauung und zu immer stärkerer Nierenbeckenektasie: „so rückt allmählich der Ureter an der hintern oder vordern Seite in die Höhe, und es entsteht der Klappenmechanismus“. Daß ganz besonders eine unilaterale Erweiterung des Beckens zur schiefen Implantation des Ureters mehr an der Seite als am tiefsten Punkt des Nierenbeckens führe und damit den Klappenmechanismus verursache, hat Fenger betont; in etwas ähnlicher Weise nahm schon früher Simon den schiefen Ursprung des Ureters als einen erworbenen an; er glaubte, daß die Niere infolge einer — irgendwie verursachten (? Ref.) — abnormen Ausdehnung des Beckens eine Drehung erleide, so daß sich dadurch die Ursprungsstelle des Ureters gegen den Verlauf desselben verschieben sollte.

Küster beschuldigte dafür mehr pyelitische, eventuell rezidivierende Prozesse; er macht dabei die, wie mir scheint, etwas gekünstelte Annahme, daß sich infolge der entzündlichen Schwellung die Nierenbeckenschleimhaut auf ihrer Unterlage verschieben würde und so, der Strömungsrichtung des Harns folgend, über die Öffnung des Ureters förmlich hinweggezogen werde, was somit zur Klappen-

bildung führe. Besser begründet scheinen mir die Ausführungen Hansemanns zu sein, der einen ungleichmäßigen Zug — ähnlich wie später Fenger, der von einer unilateralen Erweiterung spricht — als mechanische Ursache der Klappenausbildung annahm. Ein einseitiger Zug, führt er an der Hand schematischer Abbildungen aus, macht sich an der Uretermündung derart bemerklich, daß z. B. deren oberer Rand verstreicht, während der untere scharfkantig wird, d. h. also in eine spornförmige Lippe umgewandelt erscheint, die dann in der Richtung des Zugs liegt, also hier z. B. nach oben sieht. Zu gleicher Zeit wird der einseitige Zug die normale Ureterinsertion auch zu einer spitzwinkligen umgestalten. Wodurch entsteht nun ein einseitiger Zug? Wenn aus irgendeinem Grunde (? Ref.), meint Hansemann, eine übermäßige Füllung des Nierenbeckens zustande kommt, dann setzt sich der Spannungsdruck in dem hydronephrotischen Sack, der sich an und für sich natürlich nach allen Seiten hin gleichmäßig fortpflanzt, „durch die anatomische Lage und Beschaffenheit der Niere mit ihrem Becken in einen einseitig wirkenden Zug um, dessen Richtung durch den Ort des geringsten Widerstandes bestimmt wird"; hier also entsprechend der Richtung, nach der sich der Nierenbeckensack (auf die Uretermündung bezogen) am stärksten ausgedehnt hat. „Der Klappenverschluß ist demnach in allen Fällen, in denen kongenitale Bildungsfehler auszuschließen sind, eine sekundäre Bildung, die sich kombiniert mit noch bestehenden Ursachen (Tumoren, Steinen usw.) oder auch ohne diese vorfindet. Im letztern Fall muß man annehmen, daß die primäre Ursache (sc. der Harnstauung. Ref.) eine vorübergehende war, aber lange genug bestand, um den Klappenverschluß zur Ausbildung zu bringen."

Wie sich aus den wenigen hier angeführten Beispielen, die ich aus der Literatur herausgegriffen habe, ergibt, fassen die genannten Autoren bis auf Küster als das Primäre eine Harnstauung mit folgender Nierenbeckenektasie und als sekundär dann — in der oder jener Weise entstanden — die Klappenventilbildung auf; aber eine wirkliche Erklärung über die nur auf das Nierenbecken beschränkte Harnstauung, die doch dem Ganzen zugrunde liegt, vermisse ich bis auf die Darstellung Cramers von der hydronephrotischen Wanderniere sonst fast überall.

Ich möchte deshalb diesen Erklärungsversuchen gegenüber doch die Aufmerksamkeit auf eine besondere, der Harnstauung wie auch der Spornbildung meist direkt gemeinsam zugrunde liegende mechanische Ursache lenken, die ich zuerst bei einer Autopsie zu beobachten Gelegenheit hatte:

Dieser Fall, der meinen ganzen Studien den Anstoß gab und der eine geringgradige, aber deutlich ausgesprochene Hydronephrose (auf Niere und Nierenbecken beschränkt) darstellte, weicht hinsichtlich seiner Ätiologie von den eben angeführten Arten insofern ab, als das Hindernis für den Urinabfluß, das sowohl zur Hydronephrose wie zur Klappenbildung führte, in einer Einengung des Ureteraustritts durch abnorm verlaufende überzählige Nierengefäße bestand.

Die große Bedeutung meiner absolut eindeutigen Beobachtung für die Lehre von der Entstehung der Hydronephrose veranlaßte mich zu einer Umschau zunächst in der pathologisch-anatomischen Literatur, doch ergab diese ein fast negatives Resultat.

Der eine Hinweis, und zwar auf Rokitansky, findet sich im Orthschen Handbuch, aber nicht beim Kapitel der Hydronephrose, sondern an ganz versteckter Stelle (Bd. II, S. 198). Rokitansky erwähnt bei Besprechung der Hydronephrose (S. 350) einen Fall, wo die Erweiterung des Nierenbeckens bedingt war durch den „Druck, den ein anomaler 1''' weiter, vom oberen Ende des Hilus in das untere bogenförmig herabsteigender Ast der Nierenarterie auf die durchschlungene Übergangsstelle des Nierenbeckens in den Ureter der rechten Seite ausübte“.

Die andere Mitteilung findet sich bei Cohnheim; derselbe erwähnt bei Besprechung des vorliegenden Kapitels beiläufig (S. 395), daß er einige Fälle von Hydronephrose mit scharfer Ureterknickung beobachtet habe, „bei denen quer zur Knickung eine abnorme Arterie verlief, um die sich der Ureter geschlagen hatte“.

In keinem unserer sonstigen pathologischen Handbücher findet sich auch nur ein Hinweis auf die Möglichkeit eines derartigen Zusammenhanges!

Ich war mit der weiteren Verfolgung dieser Frage schon zu einem gewissen Abschluß gekommen, als jüngst die Arbeit Eke-

horns erschien, der die „Bedeutung der abnormen Nierengefäße für die Entstehung der Hydronephrose" behandelt und dabei in ausgezeichneter Weise diese in Rede stehenden Verhältnisse bespricht. Aus Ekehorns Arbeit geht hervor, daß diese Frage, ob abnormen Nierengefäßen durch Abknickung des Ureters eine Rolle für die Genese der Hydronephrose zukomme oder nicht, die Gemüter der Chirurgen viel mehr beschäftigt hat wie die der Pathologen; doch stehen dort die Meinungen ziemlich schroff einander gegenüber:

Rayer betrachtet z. B. die akzessorischen Nierengefäße als eine Ursache der Hydronephrose, auch Legueu und Durand, wenigstens unter bestimmten Verhältnissen. Englisch spricht ihnen dagegen nur für die weitere Ausbildung, aber nicht für die erste Entstehung, eine Rolle zu, ein Standpunkt, den auch Küster teilt, ebenso wie auch (im großen und ganzen übereinstimmend) Wagner, Israel, Michalski und Tuffier. Ganz ablehnend verhält sich nur Bazy, der sich in dieser Streitfrage in einer heftigen Kontroverse mit Legueu und seiner Schule befindet. Er hat systematische Ureter- und Nierenbeckeninjektionen vorgenommen und will dabei in 75 % seiner Fälle ohne jede Gefäßanomalie derartige angeborene Mißbildungen der Ureteren in Form von Klappenbildungen, Verengerungen, Torsionen usw. gefunden haben. Diesem lebhaften Meinungsaustausch von chirurgischer Seite stehen wie gesagt nur die beiden Angaben Rokitanskys und Cohnheims auf seiten der Pathologen gegenüber, nach deren Ansicht an der Bedeutung einer solchen Gefäßanomalie für die Ureterstrangulation bzw. die Ausbildung einer Hydronephrose nicht zu zweifeln ist. Ekehorn selbst steht nicht nur für seinen Fall ganz auf diesem positiven Standpunkt, sondern er hat auch aus der Literatur die immerhin ansehnliche Summe von 24 Fällen zusammengestellt, in denen akzessorische Nierengefäße als direkte mechanische Behinderungsmittel für den Urinabfluß und damit als Ursache der vorhandenen Hydronephrose aufzufassen waren.

Ekehorns Fall ist deswegen besonders beweisend, da dort die operative Durchtrennung der akzessorischen Nierengefäße zum Verschwinden der bis dahin intermittierend aufgetretenen Symptome der Hydronephrose führte; das gleiche beweisende Moment

konnte E. auch noch in einer ganzen Anzahl der referierten 25 Fälle geltend machen!

Ich will nun zunächst über meine Ausgangsbeobachtung berichten, da dort die Hydronephrose nur mäßig entwickelt war und in ihrer Ätiologie deshalb besonders klare Verhältnisse bot:

Es handelte sich um die stark abgemagerte Leiche eines 54-jährigen Weißgerbers A. A. (S.-Nr. 329, 1906), der an einer ausgedehnten postpneumonischen Lungengangrän mit diffusem Aspirationslungenbrand verstorben war. Über klinische Erscheinungen, die auf eine Hydronephrose deuteten, war nichts bekannt gewesen, der Nierenbefund war ein zufälliger. Ich berichte gleich über den letzteren:

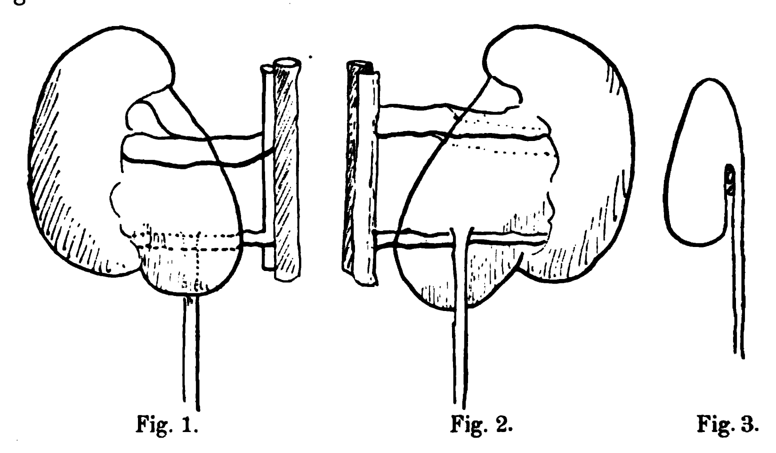


Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3.

Die linke Niere von entsprechender Größe, auf dem Durchschnitt blaß, sowohl Rinde wie Marksubstanz; das Parenchym kaum über die Schnittfläche quellend, Zeichnung etwas verwaschen, Kapsel nicht verdickt, gut ablösbar. Nierenbecken und dessen Schleimhaut sowie der Ureter normal; desgleichen die Hilusgefäße.

Die rechte Niere ist dagegen stark vergrößert, und zwar wölbt sich das erweiterte Nierenbecken etwa in der Größe einer Billardkugel nach vorn und medial als hydronephrotischer Sack vor, während der Ureter selbst in seinem Lumen nicht erweitert ist; bei der Spaltung der Niere enthält das Becken viel leicht trüben Urin, die Schleimhaut ist blaß. Das Nierenparenchym erscheint mäßig reduziert, die Pyramiden abgeflacht.

Bei der Freilegung des hydronephrotischen Sackes zeigt sich, daß neben den normalen Nierengefäßen, die zur Mitte des Hilus ziehen, in der untern Hälfte der Niere zwei akzessorische, miteinander fest zu einem Strange verbundene Gefäße (kleine Arterie und Vene) quer herüber vom Hilus nach der

Aorta bzw. der Vena cava verlaufen, und zwar ziehen sie — dicht an der Ausmündung des vorn überhängenden hydronephrotischen Sackes in den Ureter — v o r dem letzteren hinüber, denselben nach rückwärts anpressend, und kommen so in den spitzen Winkel, der zwischen Nierenbeckensack und Ureteranfang gebildet ist, zu liegen, so daß hier eine deutliche Strangulation des Ureters zustande kommt. Die Gefäße zeigen leichte, flächenhafte Verwachsung an dieser Stelle mit der Außenseite des Nierenbeckens. Die beigegebenen halbschematischen Textfiguren mögen diese Verhältnisse am besten erläutern.

Fig. 1 und 2 zeigen die Situation von vorn bzw. von rückwärts, Fig. 3 ist als ein in der Sagittalebene durch Ureter und Nierenbecken gelegter Vertikalschnitt gedacht; der letztere besonders zeigt aufs deutlichste, wie durch die Strangulation vermittelst der akzessorischen Gefäße einerseits die Ausweitung des Nierenbeckens nach vorn und unten, anderseits schon ein spornartiges Klappenventil zur Ausbildung gekommen ist. Mit der Ausbildung dieses Spornventils ist aber, wie oben erwähnt, das Hauptmoment für eine stetige Vergrößerung des hydronephrotischen Sackes und damit der erwähnte Circulus vitiosus gegeben; die Verhältnisse würden deshalb jetzt selbst im Falle einer operativen Durchtrennung und Exstirpation der akzessorischen Gefäße schon nicht mehr wesentlich beeinflußt werden können, während bekanntlich in dem oben erwähnten Fall E k e h o r n s noch eine operative Heilung möglich war. (Dort war eben die Strangulation etwas unterhalb des Ureterabganges erfolgt; es fehlten so die Bedingungen für das Zustandekommen eines Spornventilmechanismus!)

Nach der gegebenen Beschreibung ist die E n t w i c k l u n g d e r H y d r o n e p h r o s e i m v o r l i e g e n d e n F a l l meines Erachtens völlig klar: feststehend ist erstens die Strangulation des Ureters beim Austritt aus dem Nierenbecken durch akzessorische Gefäße und zweitens die Ausbildung des Spornventils eben durch diesen Strangulationsvorgang, indem der Gefäßstrang mit der zunehmenden Erweiterung des Nierenbeckens nach abwärts den untern Rand der Ureteröffnung faltenförmig emporhob!

Da nun freilich die Überquerung des Ureters durch die akzessorischen Nierengefäße bei dem 54 jährigen Manne schon von Geburt an bestanden hat, so könnte meiner Deutung des Befundes zweierlei entgegengehalten werden:

Man könnte darauf hinweisen, daß vielleicht durch die abnorme Gefäßeinsprossung in die Nierenanlage eben auch die Ureterimplantation ins Nierenbecken höher und spitzwinklig erfolgen mußte, so daß beide Anomalien als einander subordinierte kongenitale Mißbildungen aufzufassen wären; immerhin müßten wir auch dann daran festhalten, daß die abnorme Ureterimplantation

und damit die Hydronephrose ohne die abnormen Gefäße zweifellos im vorliegenden Fall nicht zustande gekommen wäre!

Zweitens könnte die Frage aufgeworfen werden, ob die akzessorischen Nierengefäße wirklich im strengsten Sinne als primäre Ursache der Hydronephrose angesehen werden müßten, oder ob sie nicht vielmehr nur deren Ausbildung begünstigt, also eine Gelegenheitsursache abgegeben hätten. Diese Frage könnte in unserm Fall um so mehr berechtigt erscheinen, als unter der Annahme einer kongenitalen Anomalie der geringe Grad der Ausbildung der Hydronephrose bei dem 54 jährigen Manne nicht recht erklärlich ist.

Was nun die Bezweiflung der primären Ursache betrifft, so richtet sich, wie Ekehorn mit Recht hervorhebt, dieser Einwand überhaupt gegen die hier in Frage stehenden Hydronephrosenformen; denn bis jetzt werden ja alle die von den Autoren in ihrer ursächlichen Bedeutung nie bezweifelten, als pathologische Uretersinsertionen und Klappenbildungen beschriebenen Anomalien als angeboren betrachtet, und doch sehen wir, daß gerade die diesbezügliche Form der Hydronephrose — die doch zweifellos selten ist [1]) — nicht in den ersten Lebensjahren, ja kaum je vor dem ersten Lebensdezennium beobachtet wird, oft aber erst viel später in Erscheinung tritt! „Also muß doch, sagt Ekehorn, in allen diesen Fällen noch eine den Anstoß gebende Ursache hinzutreten, damit das Abflußhindernis seiner Bedeutung nach zu voller Entwicklung kommt".

Beantworten wir nun diesen Einwurf hinsichtlich der Bedeutung der akzessorischen Gefäße im allgemeinen und besonders im Hinblick auf unsere Beobachtung, so ist auf folgende Punkte hinzuweisen:

Der Grund, weshalb sich die Stauung im Nierenbecken hier erst später entwickelt, dürfte darin zu suchen sein, daß die mechanisch so wichtigen topographischen Beziehungen zwischen den akzessorischen Gefäßen einer- und dem Nierenbecken bzw. dem Ureter andrerseits sich erst allmählich mit dem Wachstum des Individuums bzw. der Niere geltend machen und dann erst zu Störungen führen, die folglich in das erwachsene Alter fallen;

[1]) Man vergleiche damit die Angabe Bazys, der durch systematische Untersuchungen bei 75 % der untersuchten kindlichen Harnwege solche angeborene Abnormitäten des Ureters gefunden haben will!

das trifft für Fälle zu, die im zweiten und dritten Lebensdezennium beschrieben sind.

Dann aber liegt es mir ganz fern, bei meiner Deutung begünstigende Ursachen, die erst das mechanische Hindernis zur vollen Wirkung bringen, ausschließen zu wollen oder in ihrer Bedeutung zu unterschätzen, und so gehen wir sicher nicht fehl, wenn wir für unsern vorliegenden Fall annehmen, daß die wohl infolge der langwierigen Erkrankung besonders stark auftretende Abmagerung des Patienten dieses begünstigende Moment darstellt. Dieselbe führte durch Schwund des perirenalen Fettgewebes zur Lockerung der Niere, so daß diese tiefer treten konnte; es ist aber leicht einzusehen, daß dadurch erst eine stärkere Anspannung des akzessorischen Gefäßstranges zwischen der tiefer tretenden Niere und der fest fixierten Aorta und damit eine wirkliche Strangulierung des Ureters zustande kommen mußte. So mag es auch erklärlich sein, daß die Hydronephrose trotz der angeborenen Gefäßanomalie bis zum Tode des Individuums keine erheblichere Größe erreichen konnte. Es dürfte in meinem Fall die Abhängigkeit der Hydronephrose von dem Vorhandensein des akzessorischen Gefäßstranges außer allem Zweifel sein.

Natürlich müssen in jedem einzelnen Fall die diesbezüglichen anatomischen Verhältnisse genau festgestellt werden, wenn ein Zusammenhang zwischen Hydronephrose und akzessorischen Hilusgefäßen bewiesen werden soll. Indem ich hierin auf die eingehende Darstellung Ekehorns verweise, bemerke ich kurz orientierend nur folgendes: Für Ureterstrangulationen können natürlich nur solche abnorme zum Hilus verlaufende Gefäße (Venen, Arterien oder beides gemeinschaftlich) in Frage kommen, die zur untern Hälfte der Niere heranziehen und so den Ureter meist sofort nach seinem Austritt aus dem Nierenbecken recht- oder spitzwinklig kreuzen, ganz gleichgültig ob sie nun, wie in unserm Fall, einen selbständigen Ursprung aus der Aorta und Vena cava haben, oder ob sie Seitenäste der Arteria bzw. Vena renalis darstellen. Je nachdem sie vor oder hinter dem Ureter vorbeiziehen, werden sie denselben von vorne nach hinten oder von hinten nach vorn zusammendrücken. An der Hand von schematischen Figuren sucht Ekehorn nach-

zuweisen, daß hier hauptsächlich zwei Arten von Gefäßanomalien in Betracht kommen:

1. Gefäße, die **hinter** dem Harnleiter zur Vorderfläche der Niere oder zur vordern Hiluswand [1]) der Niere ziehen;

2. Gefäße, die **vor** dem Harnleiter zur Hinterfläche der Niere oder zur hintern Hiluswand [1]) herantreten.

Die beigegebenen Textfiguren 4 und 5, die denjenigen Ekehorns entsprechen, erklären die Lagebeziehung am raschesten.

Ich möchte beifügen, daß mir im allgemeinen die Kreuzung des akzessorischen Gefäßes vor dem Ureter, wie in meinem Fall, die wichtigere zu sein scheint, da hier der Ureter auf die

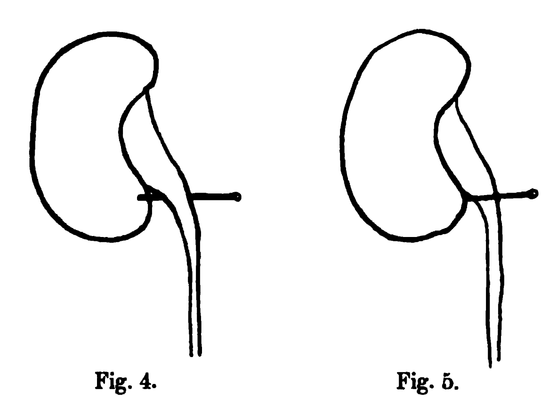


Fig. 4. Fig. 5.

solide Rückwand festgepreßt wird und weniger leicht ausweichen kann, wie bei einer Kompression von hinten nach vorne.

Meine oben geschilderte Beobachtung zeigt übrigens, daß für die Hydronephrose auch solche akzessorischen Gefäße in Betracht kommen können, die vor dem Harnleiter nach der vordern Hiluswand verlaufen, eine Möglichkeit, die Ekehorn noch offen läßt.

Immerhin müssen ganz bestimmte Lagebeziehungen zwischen den akzessorischen Gefäßen und dem Ureter

[1]) Mit Rücksicht auf den Hilusraum, in dem, von Fettgewebe umhüllt, Gefäßteilung und Ureterverzweigung liegen, läßt sich die Niere einer platten Tasche mit enger, medianwärts gerichteter Öffnung und mit unverhältnismäßig dicker Wand vergleichen (Henles Handbuch). So kann man dann auch eine vordere und eine hintere Hiluswand unterscheiden. !

bzw. dem Nierenbecken bestehen, derart, daß sie tatsächlich zu Stenosierungen Veranlassung geben können; sonst wäre es nicht verständlich, warum bei der relativ großen Häufigkeit von akzessorischen Nierengefäßen diese Hydronephrosenform so selten ist.

Wie haben wir uns nun unter solchen Voraussetzungen die Ausbildung der Hydronephrose vorzustellen?

In den meisten Fällen wird, wie erwähnt, erst unter der Einwirkung eines auslösenden Moments die Überkreuzung des Ureters zu funktioneller Störung für den Urinablauf führen; so z. B. wenn (s. meinen Fall) erst bei dem Heranwachsen des Organs bzw. des Individuums die gegenseitigen Lagebeziehungen zwischen akzessorischen Gefäßen und Ureter innigere werden, oder wenn durch Schwund des perirenalen Fettpolsters die Niere beweglicher wird, herabsinkt und sich so der akzessorische Gefäßstrang straffer anspannt. — Ähnliches kann sich auch nach einer oder mehreren Schwangerschaften einstellen usw.

In allen diesen Fällen kommt es zur Stenosierung des Ureteranfangs, und damit zur Stauung des Harns im Nierenbecken (eventuell bei tiefer liegender Kreuzungsstelle [Fall Ekehorn] auch noch im Anfangsteil des Ureters); dasselbe dilatiert sich um so mehr und rascher, je stärker der Urinabfluß behindert ist; in letzterer Beziehung spielt zeitweise die mit der Zersetzung des stagnierenden Urins verbundene pyelitische Schleimhautschwellung anerkanntermaßen auch noch eine wesentliche Rolle durch Einengung der Abflußöffnung!

Wie oben kurz berührt, scheinen mir — entgegen der Meinung von Englisch — dann die günstigsten Bedingungen für die Ausbildung einer Nierenbeckenektasie vorzuliegen, wenn die Kreuzung der akzessorischen Nierengefäße vor dem Ureter stattfindet (Textfig. 4), da der Gefäßstrang den Ureter dann gegen eine relativ unnachgiebige Unterlage anpreßt, und so das Hindernis auch bei stärkerer Nierenbeckenfüllung weniger leicht überwunden wird wie in Fällen, wo der Gefäßstrang hinter dem Ureter verläuft (Textfig. 3). Denn es ist leicht ersichtlich, daß im letzteren Fall eine stärkere Ausdehnung des Nierenbeckens nach vorn in gewisser Zeit die Strangulation wenigstens zum Teil überwinden wird, indem die Vorderwand des Nierenbeckens bzw. des Ureters durch Steigerung des Innendrucks von dem steno-

sierenden Gefäßstrang weg und nach vorne abgehoben wird, so daß wenigstens zeitweise eine partielle Entleerung des Beckens möglich ist.

Tatsächlich zeigen auch unter den von Ekehorn zusammengestellten 25 Fällen nur 7 [1]) = 28 % die Kreuzung hinter dem Ureter, in 2 Fällen fehlen genauere Angaben [2]), während 16 mal die akzessorischen Gefäße vor dem Harnleiter [3]) verliefen = 64 %; mein oben beschriebener Fall wie ein später zu schilderndes Präparat (s. S. 554) zeigen ebenfalls diese Kreuzung vor dem Ureter.

Bei einem Teil der Fälle kann sich so die Ausweitung des hydronephrotischen Sackes durch gleichmäßige Dilatation entwickeln, ohne daß weitere Komplikationen eintreten; das sind dann Fälle, die, wenn sie bald operativ in Angriff genommen werden, nach Resektion des strangulierenden Gefäßes glatt zur Heilung gelangen, ja ein Einblick in die Literatur zeigt, daß sich dann der hydronephrotische Sack sogar überraschend zurückzubilden vermag; daß sich am Zustand der Niere natürlich kaum mehr etwas ändert, versteht sich von selbst.

Allein in der Mehrzahl der Fälle kommt es eben infolge ungleichmäßiger Dilatation des Nierenbeckens (und zwar immer in größerer Ausdehnung nach unten) zu einer Verschiebung der Ureterimplantation, indem dieselbe scheinbar nach oben rückt, und damit wird eine Klappenbildung erworben, die ihrerseits nun wieder zu einer ständigen Vergrößerung der Hydronephrose führt; es sind damit dann Verhältnisse geschaffen, die durch einfache Resektion des strangulierenden akzessorischen Gefäßes nicht mehr beseitigt werden können, sondern eine Neuimplantation des Ureters an der tiefsten Stelle des Nierenbeckens verlangen, eine Operation, die ja auch schon vielfach mit bestem Erfolg ausgeführt wurde.

Diese Erwerbung des Klappenmechanismus, die Ekehorn in seinen Ausführungen fast ganz vernachlässigt hat, scheint mir

1) Die Fälle von Ekehorn[1], Bazy[2], Moris[3], Decressac[4], Krogius[6], Piquet[10] und Peyrot[17].

2) Tuffier[15], Delbet[16].

3) Prat[5], Kussmaul[7], Hartmann[8], Boogaard[9], Roth[11-14], Hamilton[18], Bazy[19, 22], Cabot[20], Alban Doran[21], Roberts[23], Legueu[24, 25].

in der ganzen Frage nach der Bedeutung der akzessorischen Gefäße für die Hydronephrose von eminenter Wichtigkeit zu sein!

Ich kann es deshalb nicht umgehen, auf diese Verhältnisse, die in chirurgischer und pathologischer Hinsicht so großes theoretisches und praktisches Interesse beanspruchen, etwas genauer hinzuweisen, zumal dies, wie mir scheint, bisher noch nicht geschehen ist:

Für die Entwicklung des Klappenmechanismus ist unter den genannten Umständen der springende Punkt der, ob sich die Dilatation des Nierenbeckens mehr nach vorn zu oder mehr nach rückwärts erstreckt; je nachdem kann sich dann, gleichviel ob der akzessorische Gefäßstrang vor oder hinter dem Ureter verläuft, die Klappe in zweierlei Weise entwickeln:

e r s t e n s , indem das strangulierende Gefäß selbst in dem Winkel zwischen Ureter und Nierenbecken eine Falte hochhebt (direkte Spornbildung), oder

z w e i t e n s , indem der Ureter (von vorn oder von hinten her) an das sich ausdehnende Nierenbecken angepreßt wird (indirekte Spornbildung).

Es gestalten sich demnach die diesbezüglichen Verhältnisse so, wie ich es in den schematischen Textfig. 6 bis 11 wiederzugeben versucht habe; dieselben machen die jedesmaligen Lagebeziehungen zwischen Nierenbecken, Ureter und akzessorischem Gefäß leichter verständlich, wie lange und umständliche Auseinandersetzungen. Der Einfachheit halber ist e i n Gefäß gezeichnet und dieses als ein isoliertes (aus der Aorta oder Cava stammendes) gedacht, doch ändern sich die Verhältnisse auch kaum, wenn das abnorme Gefäß als Seitenast der normalen Nierengefäße (wie im zit. Fall R o k i - t a n s k y s und bei dem auf S. 554 beschriebenen Präparat) vorgefunden wird. Die Textfig. 6 bis 8 veranschaulichen das Verhalten bei der Gefäßkreuzung h i n t e r dem Ureter, bei Textfig. 9 bis 11 findet die Kreuzung v o r dem Ureter statt; zu jeder Figur habe ich unten einen S a g i t t a l d u r c h s c h n i t t (6 a bis 11 a) beigefügt, der jedesmal durch Nierenbecken, Ureter und Gefäßstrang gedacht ist und die Lagebeziehungen dieser Gebilde in der Sagittalebene besonders darstellen soll (V = vorn, H = hinten).

Speziell an diesen Sagittalschnitten zeigt sich deutlich, wie durch die einseitige Aussackung des Nierenbeckens[1]) nach unten die Ureterimplantation scheinbar nach oben rückt und spitzwinklig wird!

Fasse ich nochmals kurz den Ablauf der schematisch wiedergegebenen Vorgänge zusammen, so ergibt sich folgendes:

I. Textfig. 6 bis 8 (Fig. 6 und 7 sind dabei von rückwärts, Fig. 8 von vorne gesehen). Es verläuft der akzessorische Gefäßstrang h i n t e r dem Ureter, denselben von hinten nach vorn kompri-

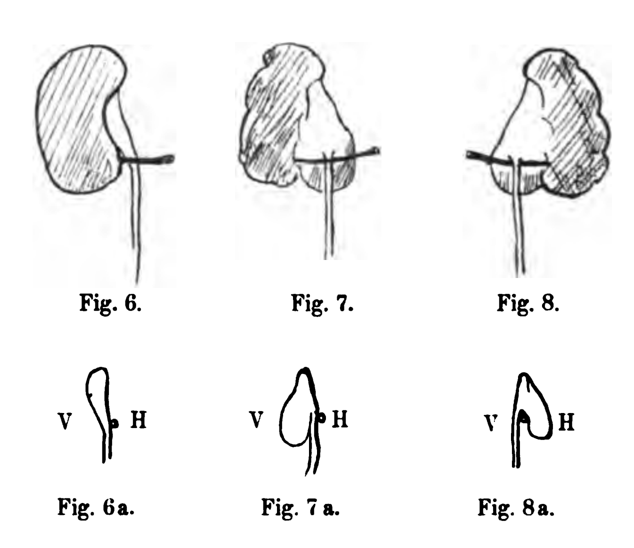


Fig. 6. Fig. 7. Fig. 8.

Fig. 6a. Fig. 7 a. Fig. 8a.

mierend: entwickelt sich die Nierenbeckendilatation mehr nach v o r n und unten, so drückt der Gefäßstrang dabei den Ureter immer an die Rückwand des sich mehr und mehr dilatierenden Nierenbeckens, es entsteht eine ganz spitzwinklige Einmündung und am untern Mündungsrand des Ureters eine lippenförmige Klappe (Textfig. 7 und 7 a) (indirekte Spornbildung). Dehnt sich das Nierenbecken aber mehr nach h i n t e n und unten, so tritt mit der Vergrößerung und Senkung des Sackes das strangulierende Gefäß in dem zwischen Nierenbecken und Ureterabgang gelegenen

[1]) Die sog. „unilaterale Dilatation“ F e n g e r s , deren Bedeutung für die Ureterkompression übrigens schon R o k i t a n s k y (S. 350) kannte.

Winkel als Falte klappenartig hervor (Textfig. 8 und 8 a) (direkte Spornbildung).

II. Textfig. 9 bis 11 (9 und 11 sind von rückwärts, 10 von vorne gesehen). Es verläuft der akzessorische Gefäßstrang vor dem Ureter, denselben von vorn nach hinten komprimierend: bei Entwicklung des Nierenbeckensackes nach hinten unten wird der Ureter der Vorderwand des Sackes mehr oder weniger fest angedrückt, spitzwinklige Insertion und lippenförmige Klappenbildung am untern Mündungsrand (Textfig. 10 und 10 a) sind die Folgen (indirekte Spornbildung). Bildet sich aber die Dilatation des Nierenbeckens nach vorn unten aus, so kommt es wieder zur Klappenbildung infolge von Hochhebung einer Falte zwischen

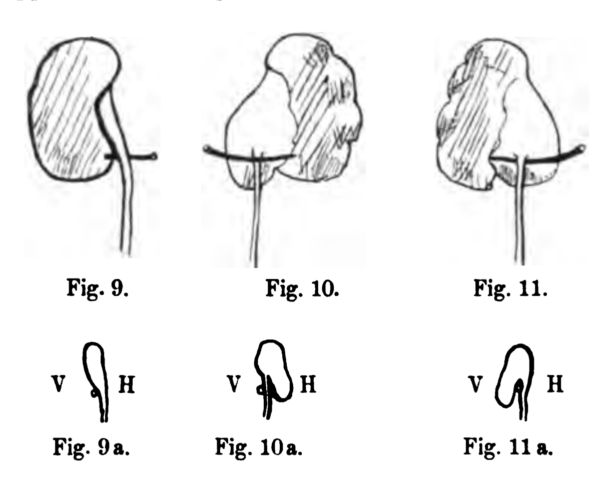


Fig. 9. Fig. 10. Fig. 11.

Fig. 9a. Fig. 10a. Fig. 11a.

Ureter und Nierenbeckenwand durch das strangulierende Gefäß (Textfig. 11 und 11 a) (direkte Spornbildung).

Während die Fälle mit direkter Spornbildung leicht verständlich sind, verkenne ich nicht die größere Schwierigkeit für das Verständnis der mechanischen Entwicklung des Prozesses bei indirekter Spornbildung, wie ich sie in ihren fortgeschrittenen Entwicklungsstadien in Fig. 7 und 10 wiedergegeben habe. Bei der Entstehung der Anfangsstadien messe ich dem von Hansemann (s. o.) angegebenen Mechanismus eine besondere Bedeutung bei, So z. B. könnte die Darmstauung, die der vor dem Ureter kreuzende Gefäßstrang (Fig. 9 und 10) verursacht, wegen der Anheftung der Niere an der Hinterwand der Leibeshöhle zunächst eine Nierenbeckendehnung mehr nach vorne und medial als nach rückwärts bewirken und damit einen Zug in dieser Richtung ausüben; derselbe

macht sich aber an der Ureteröffnung derart geltend, daß der vordere mediale Randteil durch den Zug ziemlich verstreicht, während der hintere Rand lippenförmig emporgehoben wird, so daß hinter dieser Lippe eine Bucht zustande kommt. Stellen wir uns vor, daß diese Nierenbeckendehnung mit der Zeit zu einer Lockerung der Niere aus ihrer Verbindung mit der Hinterwand führt, so ist damit nun auch die Möglichkeit einer weiteren Ausbuchtung der hinter jener lippen- oder spornartigen Falte gelegenen Nierenbeckentasche nach abwärts (dem Gesetz der Schwere folgend) gegeben.

Daß es zweifellos Fälle gibt, die sich in dieser Weise entwickelt haben müssen; zeigt Beobachtung 23 (Fig 10) bei Ekehorn, die vollständig unserer schematischen Figur 10 entspricht; dagegen habe ich meine Annahme, daß eine analoge Entwicklung auch bei der Gefäßkreuzung hinter dem Ureter (Fig. 6 bezw. 7) möglich wäre, bis jetzt noch nicht durch eine Beobachtung aus der Literatur stützen können.



Fig. 12 von vorne (cf. Fig. 8).



Fig. 13 von hinten (cf. Fig. 11).

Ich möchte aber auch darauf hinweisen, daß noch sekundäre Veränderungen eintreten und diagnostische Schwierigkeiten bereiten können; so kann bei der indirekten wie bei der direkten Spornbildung durch pyeloperitonitische Prozesse der Ureter fest mit der Vorder- bzw. Rückwand verwachsen sein und scheint dann in seinem letzten Stück in der Nierenbeckenwand zu verlaufen, andrerseits kann bei der direkten Spornbildung (Textfig. 8 und 11) infolge der fortschreitenden Nierenbeckendehnung nach abwärts der Anfangsteil des Ureters — dem Zug des Nierenbeckens folgend — über den Gefäßstrang hinweggezogen werden, wie es die Textfig. 12 und 13 veranschaulichen; so wird die Strangulationsstelle mehr nach abwärts verlegt, der Ureter mündet scheinbar von oben nach unten in das Nierenbecken ein und kann eventuell in diesem absteigenden Teil auch noch mit der Außenfläche des Nierenbeckensackes verwachsen!

Daß diese verschiedenen Möglichkeiten nicht etwa bloß theoretisch konstruiert sind, zeigt ein Blick in die Literatur und auf die darin wiedergegebenen Abbildungen!

Hat sich nun aber einmal auf eine der geschilderten Arten der Klappenventilmechanismus entwickelt, dann schreitet die Ausbildung des hydronephrotischen Sackes unabhängig von der weiteren Existenz des Gefäßstranges fort. Der letztere wird zum Teil die Dilatation des Nierenbeckensackes mitmachen und sich dehnen, oder aber er kann auch im weiteren Verlauf des Prozesses obliterieren, und es ist infolgedessen in hochgradigen Fällen, bei denen der Sack die Größe eines Kinder- oder Mannskopfes erreicht hat, sicher oft nicht mehr möglich, mehr wie höchstens einen strangförmigen Bindegewebszug als Rest des Gefäßstranges noch nachzuweisen. Außerdem kommt es im Laufe der Entwicklung durch die immer enger werdenden Lagebeziehungen und event. auch durch übergreifende pyeloperitonitische Prozesse zu mehr oder weniger festen Verwachsungsn des Gefäßstranges mit der Außenwand des Nierenbeckens, so daß derselbe erst frei präpariert werden muß, — kurz, je hochgradiger die Hydronephrose entwickelt sein wird, um so schwieriger wird es sein, den Nachweis von akzessorischen Nierengefäßen überhaupt zu erbringen und ihre Rolle für die erste Entstehung der Hydronephrose in dem betr. Fall festzustellen.

Anfangsstadien, wie die oben beschriebene Beobachtung, zeigen natürlich die klarsten Verhältnisse, aber auch in weiterentwickelten Fällen dürfte ein sorgfältiges Studium des Präparates oftmals den Zusammenhang aufklären können.

Um die soeben aufgestellten Anschauungen nachzuprüfen, habe ich von diesem Gesichtspunkt aus das Sammlungsmaterial[1]) des Erlanger Pathologischen Instituts durchgesehen. Hierbei trat mir wohl zunächst der störende Umstand entgegen, daß die einigermaßen hochgradigen Formen, die wegen ihrer relativen Seltenheit einen wesentlichen Teil der Sammlung bilden, aus den eben geschilderten Gründen

[1]) Das heißt natürlich nur, soweit es die hier in Rede stehende Hydronephrosenform betrifft!

schwer zu benützen sind, und zweitens ist bei Konservierung der zum Teil ziemlich alten Präparate fast nur auf die Beziehung der Hydronephrose zu den ableitenden Harnwegen geachtet worden. während der Gefäßversorgung der betr. Nieren kaum je eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde. So kommt es, daß die Gefäße zum Teil ganz fehlen, zum Teil an unzweckmäßiger Stelle abgeschnitten sind.

Die Tatsache, daß trotz dieser mißlichen Umstände einige zum mindesten ganz bemerkenswerte Beobachtungen möglich waren, ermuntert entschieden dazu, auch das Sammlungsmaterial andernorts in diesbezüglicher Richtung nachprüfen zu lassen:

In der Erlanger Pathologisch-anatomischen Institutssammlung finden sich 7 Fälle von Hydronephrose, die nur auf Niere und Nierenbecken beschränkt sind und bei denen irgendwelche Ursachen wie Tumoren, Steine usw., nicht nachzuweisen sind (Katalog Nr. 901, 902, 903, 904, 905 (a und b) und 906).

Nr. 906. „Rechtsseitige Hydronephrose bei Knikkung des Ureters." (Spirituspräparat.) Billardkugelgroße Hydronephrose mit seitlicher Implantation des Ureters. Keine abnormen Gefäße vorhanden (offenbar angeborne Stenose).

Nr. 905 a und b. „Hydronephrosen." (Spirituspräparate.)

a) Hochgradiger Fall (linksseitig). Gut kindskopfgroßer Tumor, zur Hälfte aus der sackartig umgewandelten Niere, zur Hälfte aus dem Nierenbeckensack bestehend. Die mediale Begrenzung des letzteren Sackes fehlt und damit ist leider auch der Ureter abgeschnitten.

Gefäßversorgung: Ungefähr in der Mitte der vordern Hiluswand tritt die große Arterie und Vene ein; am untern Pol zieht quer über die Vorderfläche des hydronephrotischen Sackes, mit demselben fest verwachsen, eine große akzessorische Vene herüber (offenbar zur Vena cava), die auf ihrem Wege einen Ast nach abwärts (linke Vena spermatica?) entsendet. Mit dem medialen Teile des Nierenbeckensackes ist auch diese akzessorische Vene durchschnitten, so daß ihre eventuelle Beziehung zum Ureter verloren gegangen ist. An der Austrittsstelle dieser akzessorischen Nierenvene tritt auch eine kleine Arterie in den Hilus ein, die direkt an der Vorderfläche des Nierenbeckensackes von oben herabsteigt und aus dem Hauptast der Art. renalis entspringt.

b) Mittlerer Fall. Birngroßer Sack, nach vorn und abwärts sich erstreckend, hinten und etwas oberhalb der tiefsten Stelle des Sackes tritt der Ureter spitzwinklig aus (Klappenmechanismus).

Gefäße: Oben im Hilus einmündend Art. und Vena renalis. Am untern Pol quer herüber verlaufend eine große akzessorische Arterie

und Vene (offenbar zur Aorta bzw. Vena cava ziehend), nach 3½ cm abgeschnitten (!). An der Hinterfläche des Sackes eine Querfurche (für den Gefäßstrang?).

Das Präparat erinnert außerordentlich an den oben beschriebenen Ausgangsfall, doch ist der Gefäßstumpf ganz frei beweglich und dadurch keine Beziehung mehr zum Ureter nachweisbar.

Nr. 904. „Hydronephrose." Weit ausgebildeter Fall (r. oder l.?). Kindskopfgroßer Sack. Gefäße abgeschnitten. Ureterimplantation überhaupt fehlend.

Abnormer Gefäßverlauf, indem Seitenäste der Arteria und Vena renalis von oben herabziehend den großen Sack umfassen, doch fehlt eben jeder Nachweis einer Beziehung zum Ureter.

Nr. 903. „Enorme Hydronephrose" (linksseitig). (Kaiserling-Präparat.)

Operationsergebnis: Über mannskopfgroßer entarteter Nierensack; das Nieren becken selbst eigentlich kaum erweitert, den ganzen Tumor bildet fast die entartete Niere.

Keine Gefäßbeziehungen nachweisbar.

Nr. 902. „Hochgradige Hydronephrose mit Impermeabilität des Ureters." (Spirituspräparat.) R. Niere mit Ureter, Blase und weiblichen Genitalien.

R. Niere selbst buckelig, wenig vergrößert, das Nierenbecken dagegen gut birngroß, erstreckt sich nach unten und vorn und hängt derartig vorn über, daß der Ureter spitzwinklig und nicht an der tiefsten Stelle des Nierenbeckens inseriert, also auch hier Ausbildung eines Klappenventilmechanismus. Die Einmündungsstelle ist am Präparat nicht mehr passierbar, der letzte Teil des Ureters ist fest mit der Hinterwand des Ureterbeckensackes verwachsen (vgl. Schema Fig. 7 und 10).

Gefäße: In der Mitte zum Hilus ziehend eine normale Arterie und Vene. Dagegen am untern Pol in der vordern Hiluswand eintretend je eine kleine akzessorische Arterie und Vene, beide leider in einer Entfernung von ½ cm bereits abgeschnitten!

Nr. 901. „Hydronephrose bei falscher Ureterinsertion." (Kaiserling-Präparat.) Sekt.-Nr. 88, 1898. 78 jährige Bahnwärterswitwe N. N.

Protokollauszug:

Allgemeine Atheromatose und Sklerose; chronische Endokarditis der Aorta und Mitralklappen mit Verkalkung; Herzhypertrophie; Höhlenhydrops; Stauungsorgane. Altersschrumpfniere mit Zystenbildung; linksseitige Hydronephrose.

Nieren: Die rechte zeigt ausgesprochene Altersatrophie mit multiplen Zysten. Die linke weist eine Vergrößerung und eine grobhöckerige Umwandlung der Organsubstanz auf, während das Nierenbecken in einen über gänseeigroßen, nach unten und vorn sich erstreckenden birnförmigen Sack

ausgezogen ist, der prall mit rötlich trübem Urin gefüllt ist. Aufgeschnitten zeigt die Niere selbst das typische Bild der hydronephrotischen Schrumpfniere. Schlägt man den untern Pol des Nierenbeckensackes nach oben, so zeigt sich, daß sich der nicht erweiterte Ureter etwa zwei Finger breit oberhalb der tiefsten Stelle des Nierenbeckens von hinten her ins Nierenbecken einpflanzt; derselbe zieht nämlich noch etwa 5 cm vom untern Nierenbeckenpol nach aufwärts, knickt sich spitzwinklig und implantiert sich dann von oben nach unten ins Nierenbecken.

Als ich nun an dem konservierten Präparat die Nierengefäße freilegte, ergab sich zu meiner Überraschung folgendes: an der Stelle der spitzwinkligen Abknickung des Ureters (hinter dem Nierenbeckensack) kreuzt denselben (gerade im Knickungswinkel) ein Gefäßstrang, der nach der Kreuzung an der Rückwand

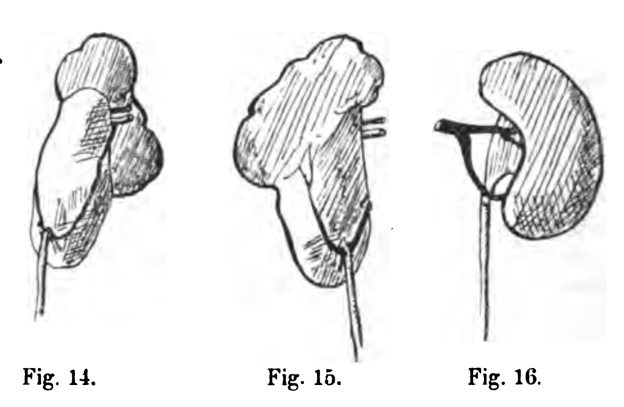


Fig. 14. Fig. 15. Fig. 16.

des Nierenbeckens weiter nach oben verläuft und in die hintere Hiluswand des untern Pols eintritt. Andrerseits schlägt er sich von der Kreuzungsstelle des Ureters aus nach vorn auf die Vorderfläche des hydronephrotischen Sackes und mündet als abnormer Gefäßast in den Hauptstamm der Arteria und Vena renalis ein.

Wir haben also einen akzessorischen Gefäßstrang, der aus dem Hauptgefäßstamm entspringend im Bereich des untern Nierenpols vorn den Ureter überquerte, um offenbar in die hintere Wand des Hilus am untern Nierenpol einzutreten (Textfig. 16).

In der oben ausgeführten Weise hat sich alsdann infolge der Stenosierung des Ureters der hydronephrotische Sack nach vorn und medial entwickelt, zunächst wahrscheinlich mit direkter Falten-

spornbildung (vgl. Fig. 11 und 11 a), bis in der oben geschilderten Art (Fig. 13) mit der Ausweitung des Nierenbeckens nach abwärts der Ureteransatz herab- und über den akzessorischen Gefäßstrang hinübergezogen wurde. Fig. 14 und 15 zeigen schematisch den Befund an; das letzte hinter der Strangulation von oben herab in den Nierenbeckensack eintretende Ureterstück war fest mit der Außenwand des Sackes verwachsen.

Meines Erachtens ist dieser Fall auch durchaus klar; der Kausalnexus zwischen abnormem Nierengefäß und der Hydronephrose ist hier noch durch die Präparation einwandsfrei nachzuweisen gewesen!

Die Durchmusterung des Sammlungsmaterials hat also in Rücksicht auf die uns beschäftigende Frage gezeigt, daß unter den sieben einschlägigen Präparaten an zweien (903 und 906) gar nichts festzustellen war, viermal (905 a und b, 904 und 902) konnten wenigstens noch akzessorische Nierengefäße konstatiert werden, die nur leider zu kurz abgeschnitten waren, um einen Zusammenhang beweisen zu können, während in einem Falle (901) eine Parallelbeobachtung zu unsrem Ausgangsfall entdeckt werden konnte, die als absolut beweisend gelten muß!

Ich wünschte nur, diese kurzen, aber immerhin bemerkenswerten Befunde möchten in erster Linie zu weiteren Nachprüfungen an einem größeren Sammlungsmaterial führen; weiter aber erscheint es mir auch dringend wünschenswert, daß bei Operationen und besonders bei Sektionsbefunden von diesen wohlcharakterisierten Hydronephroseformen der Feststellung der Gefäßversorgung und besonders der Anwesenheit akzessorischer Gefäße eine größere Aufmerksamkeit geschenkt werde!

Dann werden sich gewiß manche Fälle von der in Rede stehenden Hydronephroseform in viel befriedigenderer Weise als bisher deuten lassen.

Freilich liegt mir nichts ferner, als behaupten zu wollen, daß alle Beobachtungen von abnormer Ureterimplantation mit sekundärer Klappenbildung in der geschilderten Weise entstanden sein müßten, daß es überhaupt keine Fälle von angeborener spitzwinkliger Ureterinsertion gäbe, allein es dürfte sich meines Erachtens sehr empfehlen, jedes derartige Präparat doch recht

skeptisch zu prüfen; denn daß allein durch die Anwesenheit abnormer Nierengefäße eine Hydronephrose sowohl mit abnormer Ureterimplantation wie auch mit Klappenventilmechanismus tatsächlich erworben werden kann, dürfte nach Ekehorns und meinen obigen Untersuchungen doch wohl zweifellos erwiesen sein.

Zum Schlusse möchte ich aber gerade im Gegensatz zu der oben berichteten (S. 539) Meinung jener zitierten chirurgischen Autoren meine eigene nunmehr gewonnene Anschauung dahin präzisieren: Akzessorische Nierengefäße können schon für die Entstehung der auf Niere und Nierenbecken beschränkten Hydronephroseformen wie für das Zustandekommen einer mit Klappenbildung verbundenen falschen Ureterimplantation von ganz hervorragender Bedeutung sein; die weitere Ausbildung der Hydronephrose dagegen ist von dem weiteren Bestand oder der Rückbildung der abnormen Gefäße ganz unabhängig.

Literatur[1]).

Cohnheim, Vorlesungen über allgem. Pathol. 1882. II.

Cramer, Zur konservativen Behandlung der Hydro- bzw. Pyonephrose. Zentralbl. f. Chir. 1894. S. 1145.

Ekehorn, Die anormalen Nierengefäße können eine entscheidende Bedeutung für die Entstehung der Hydronephrose haben. Langenbecks Arch. 1907. 82. S. 955.

Fenger, Konservative Operationen für renale Retention infolge von Strikturen oder Klappenbildung am Ureter. Langenbecks Arch. 1900. 62. S. 528.

Hansemann, Beitrag zur Mechanik der Hydronephrosen usw. Dieses Arch. 1888. 112.

Orth, Lehrb. d. spez. pathol. Anatomie 1893. Bd. II Abt. 1.

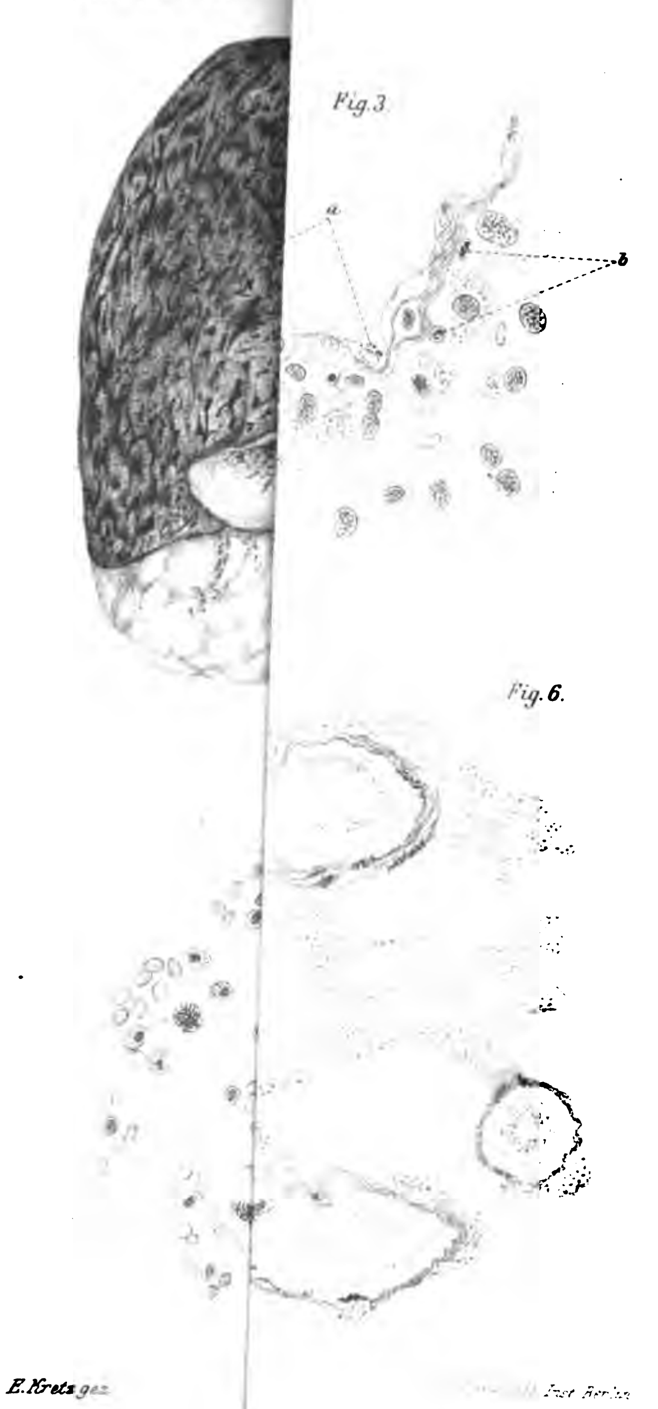
Rokitansky, Lehrb. d. pathol. Anatomie 1861. Bd. III.

Virchow, Die krankhaften Geschwülste 1863. Bd. I.

Berichtigung.

Im Bd. 190 S. 514 Z. 12 v. u. ist zu Merkel in Anmerkung zu setzen: Münch. Med. Woch. 1906, S. 1548.

[1]) Die hier nicht eigens aufgeführten Autoren siehe bei Ekehorn.



E. Kretz gez.

Inst. Berlin

Fig. 7

Fig. 9

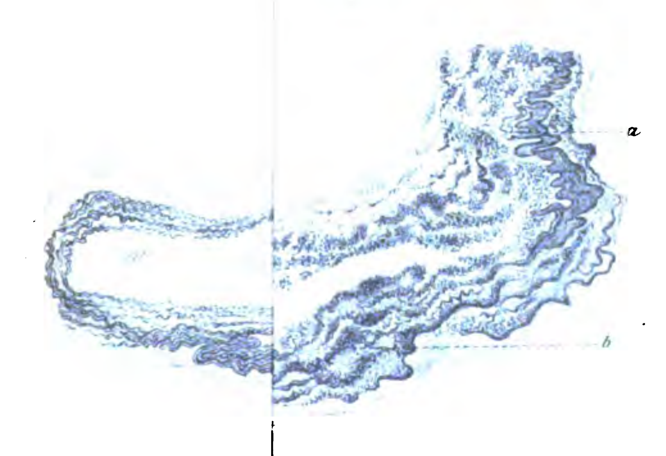
c

a

a

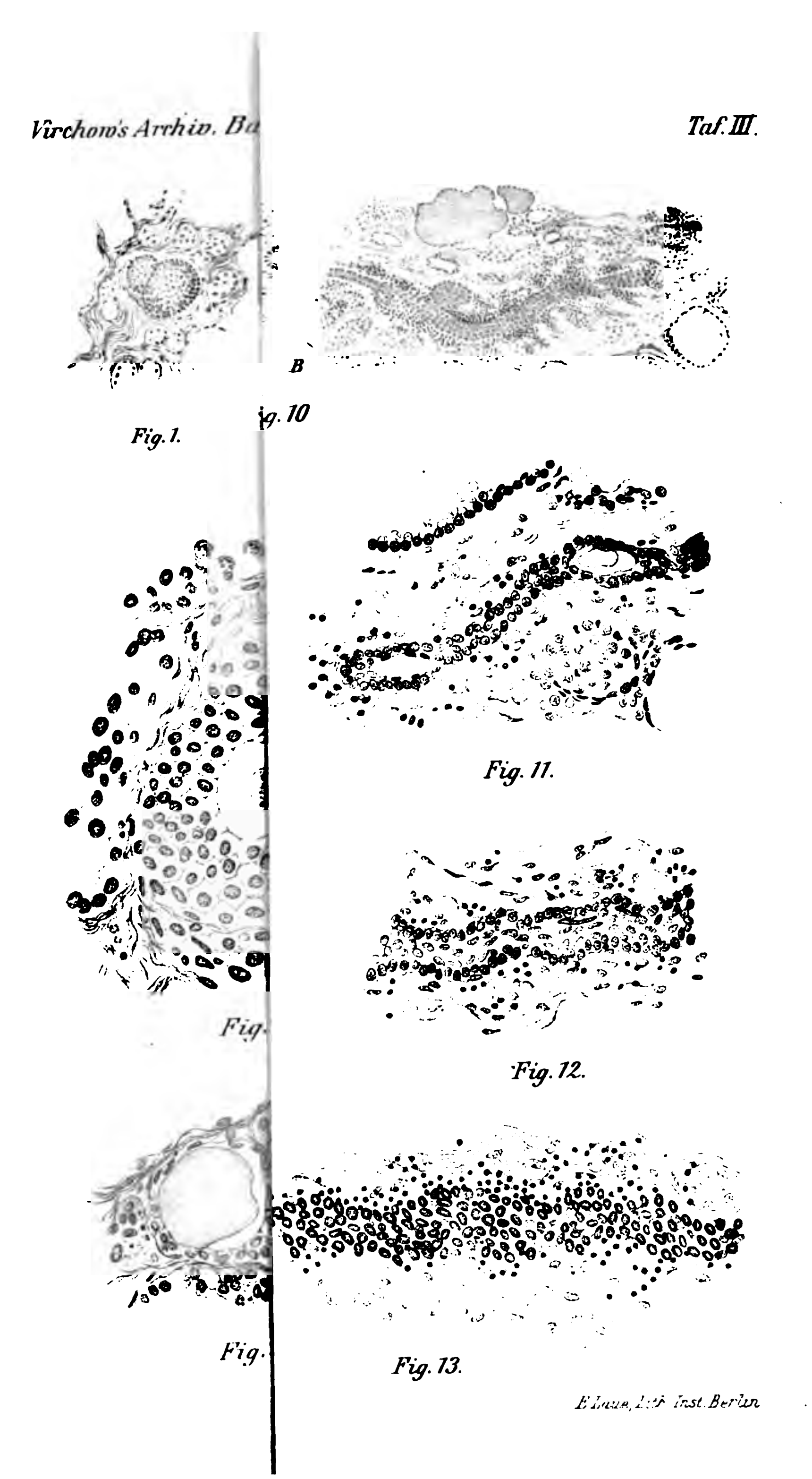
e

Fig. 12



E Kretz gez.

E.Laue, Lith. Inst. Berlin.



ig. 10

Fig. 1.

Fig. 11.

Fig

Fig. 12.

Fig.

Fig. 13.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin



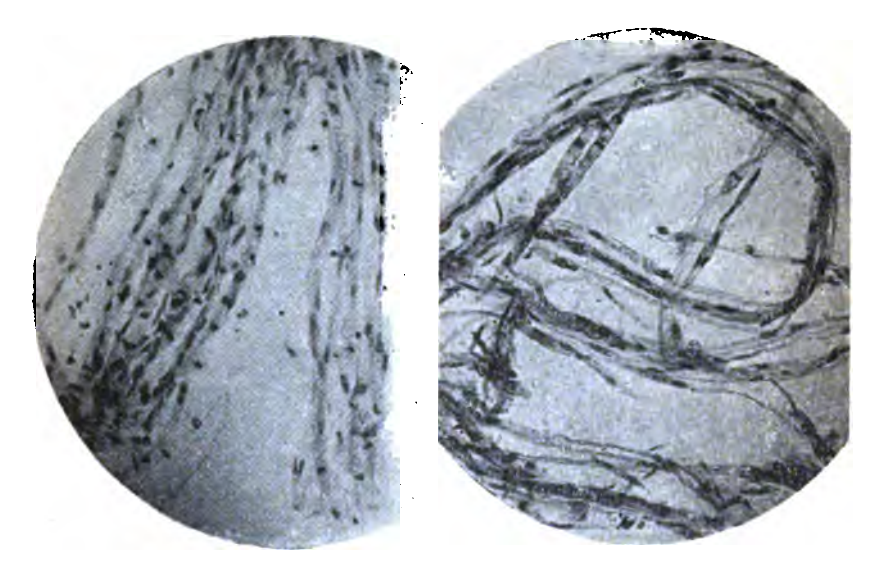


Fig. 1. Fig. 2.

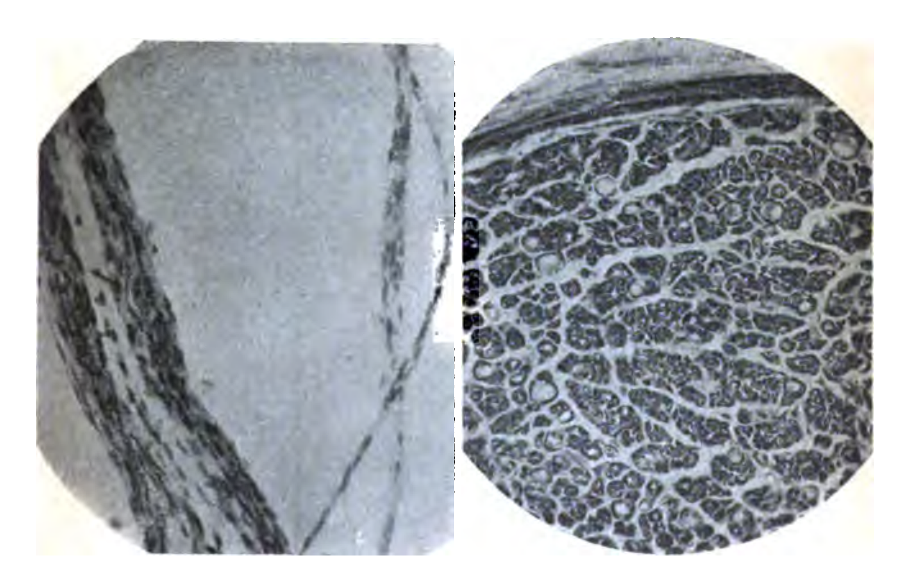


Fig. 3. Fig. 4.



Fig. 5.

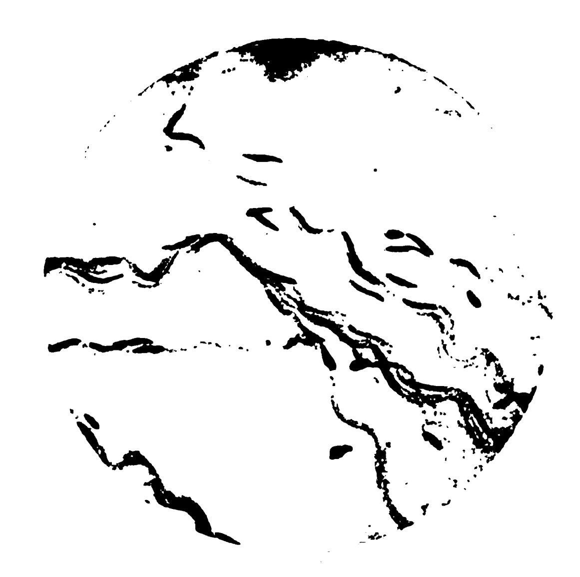


Fig. 6.

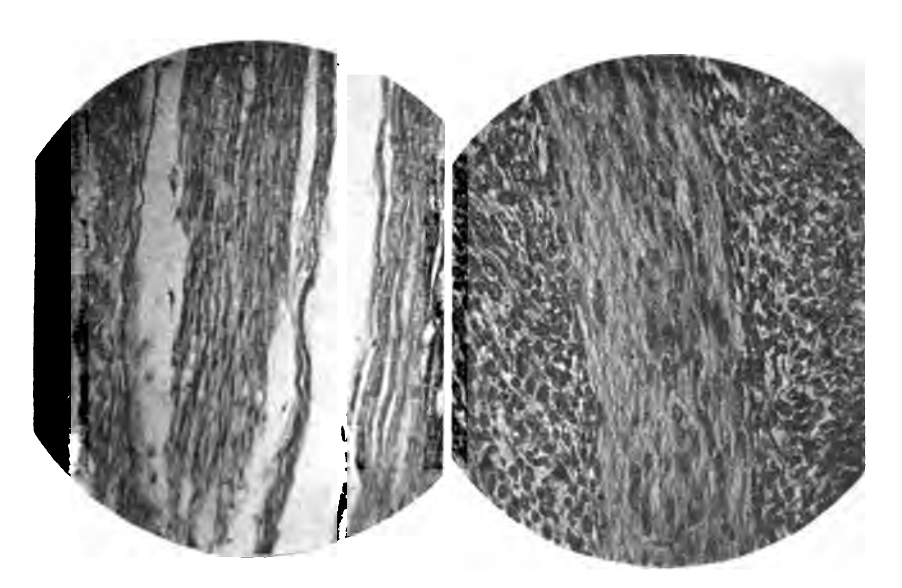


Fig. 7. Fig. 8.





6.

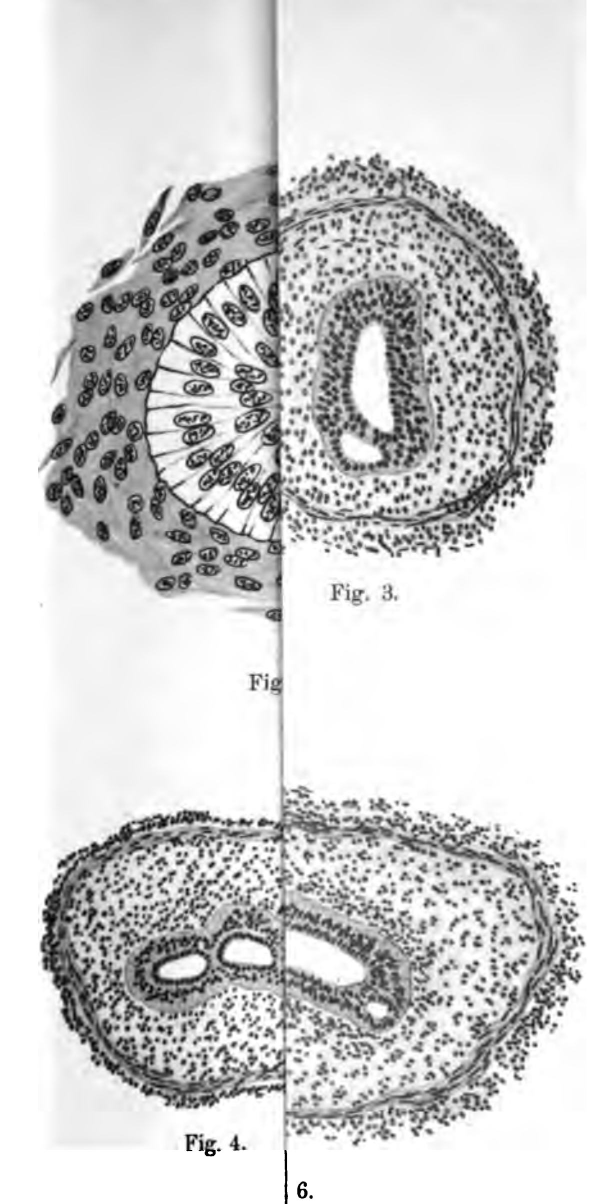
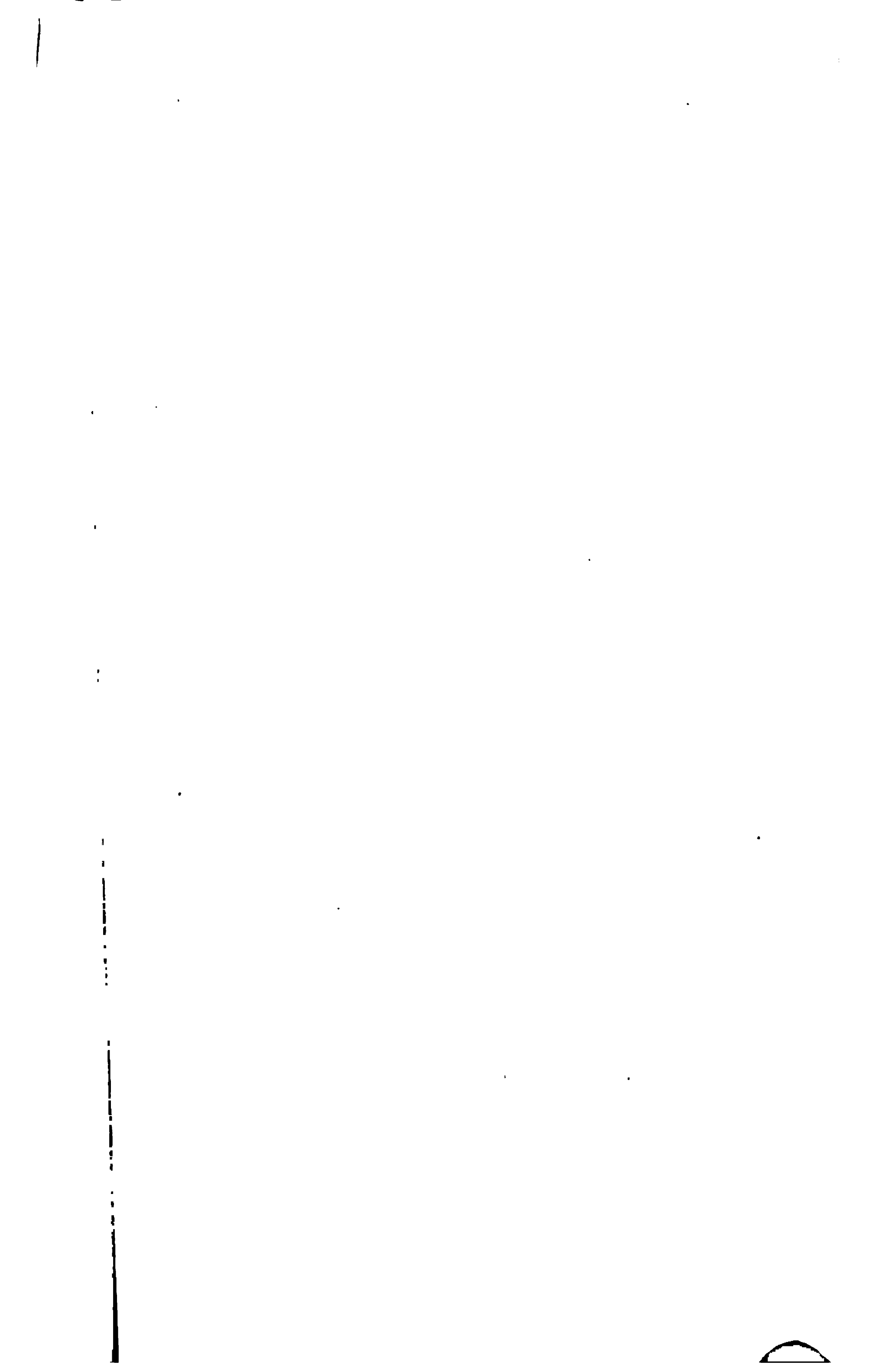


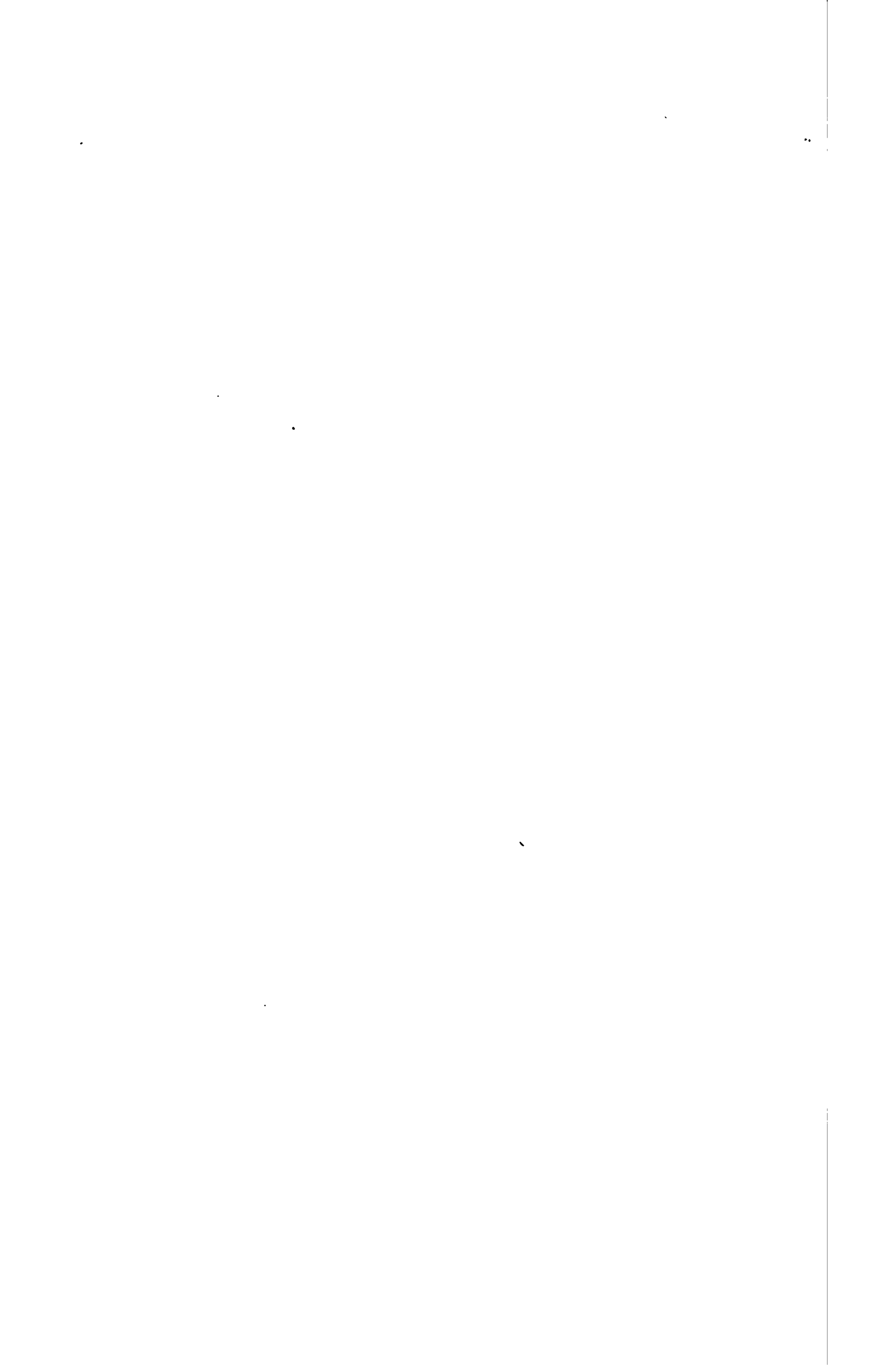
Fig. 3.

Fig

Fig. 4.

6.





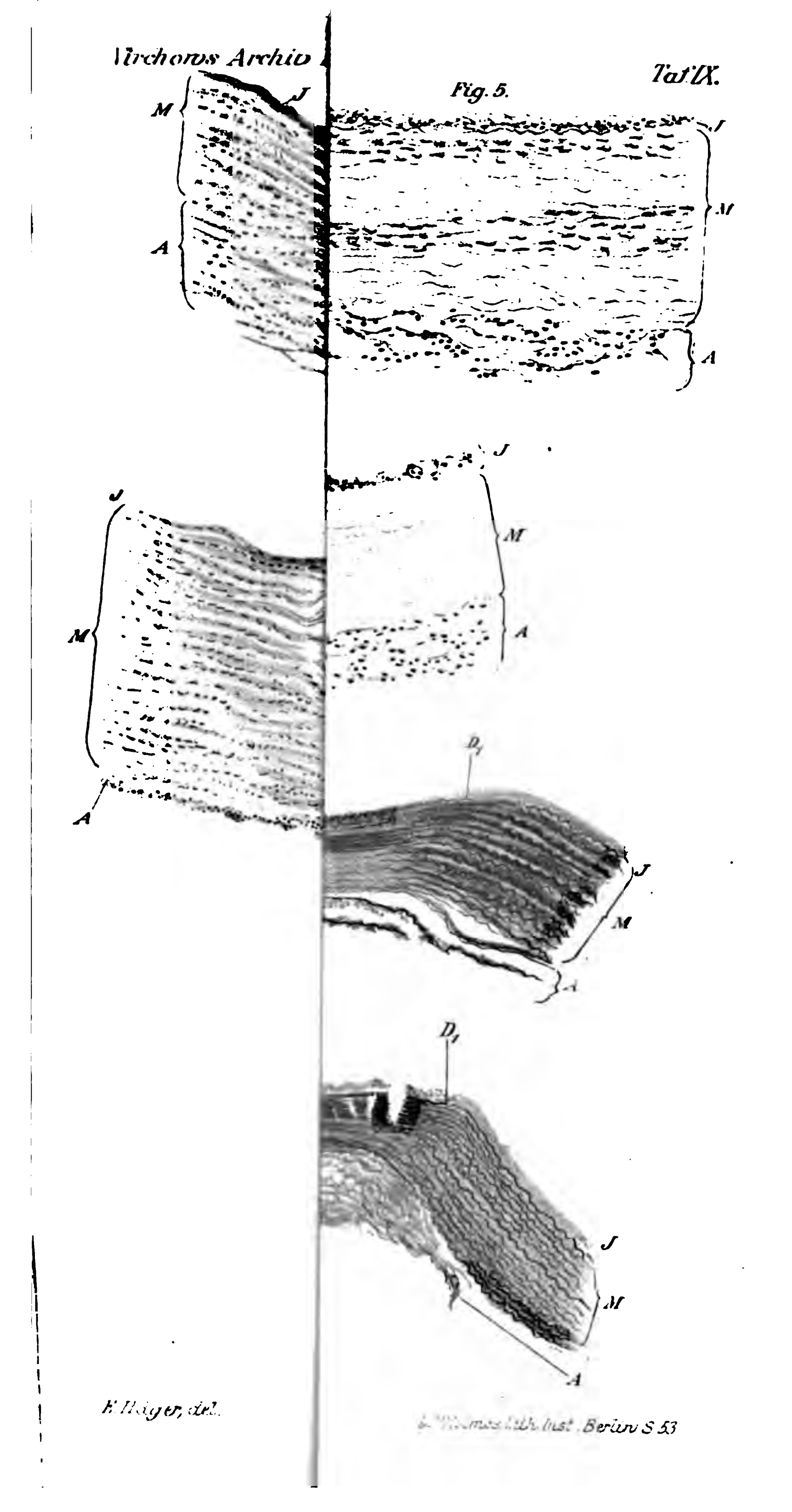
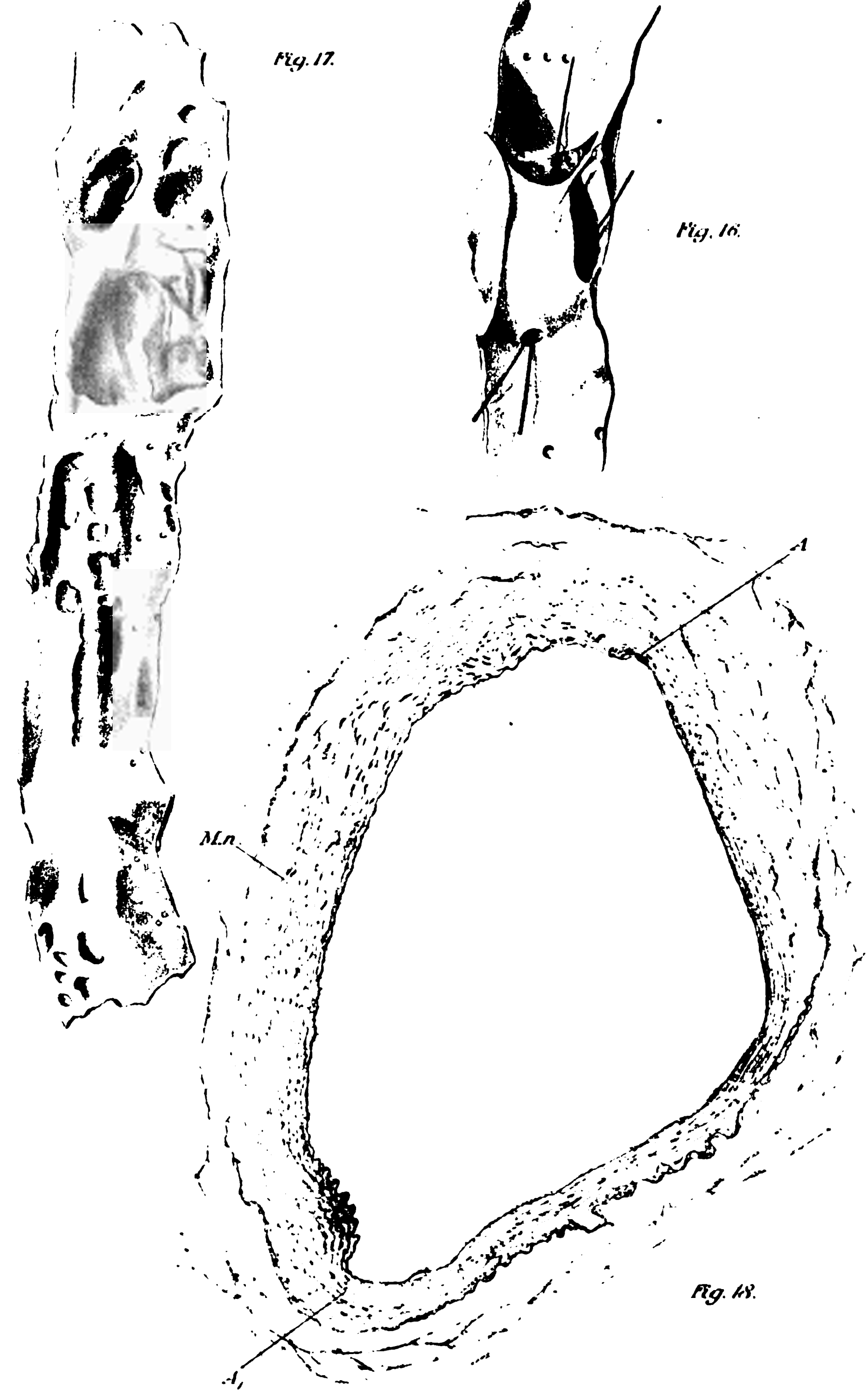


Fig. 5.
J
M
A
J
M
A
J
M
A
D_1
J
M
A
D_1
J
M
A
E. Hager, del.
Berlin S 53

Taf. X.


Fig. 17.
Fig. 16.
A
M.n
A,
Fig. 18.

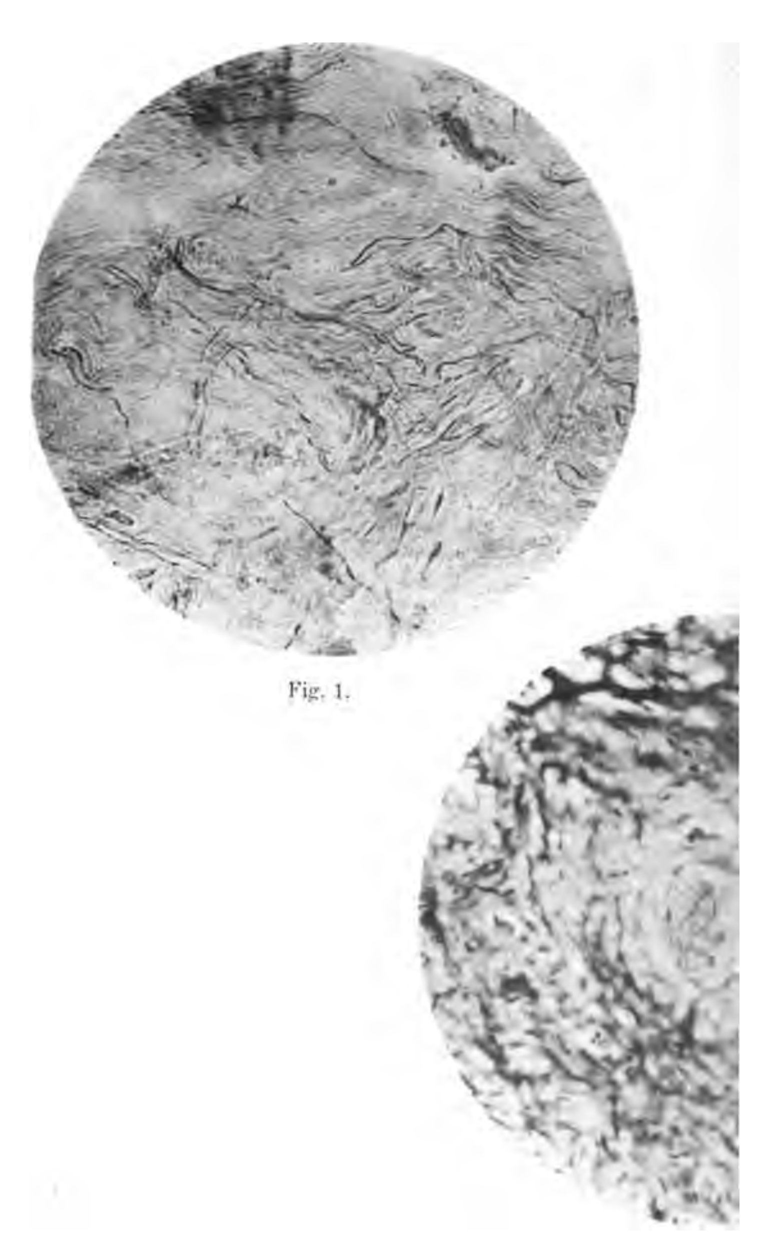
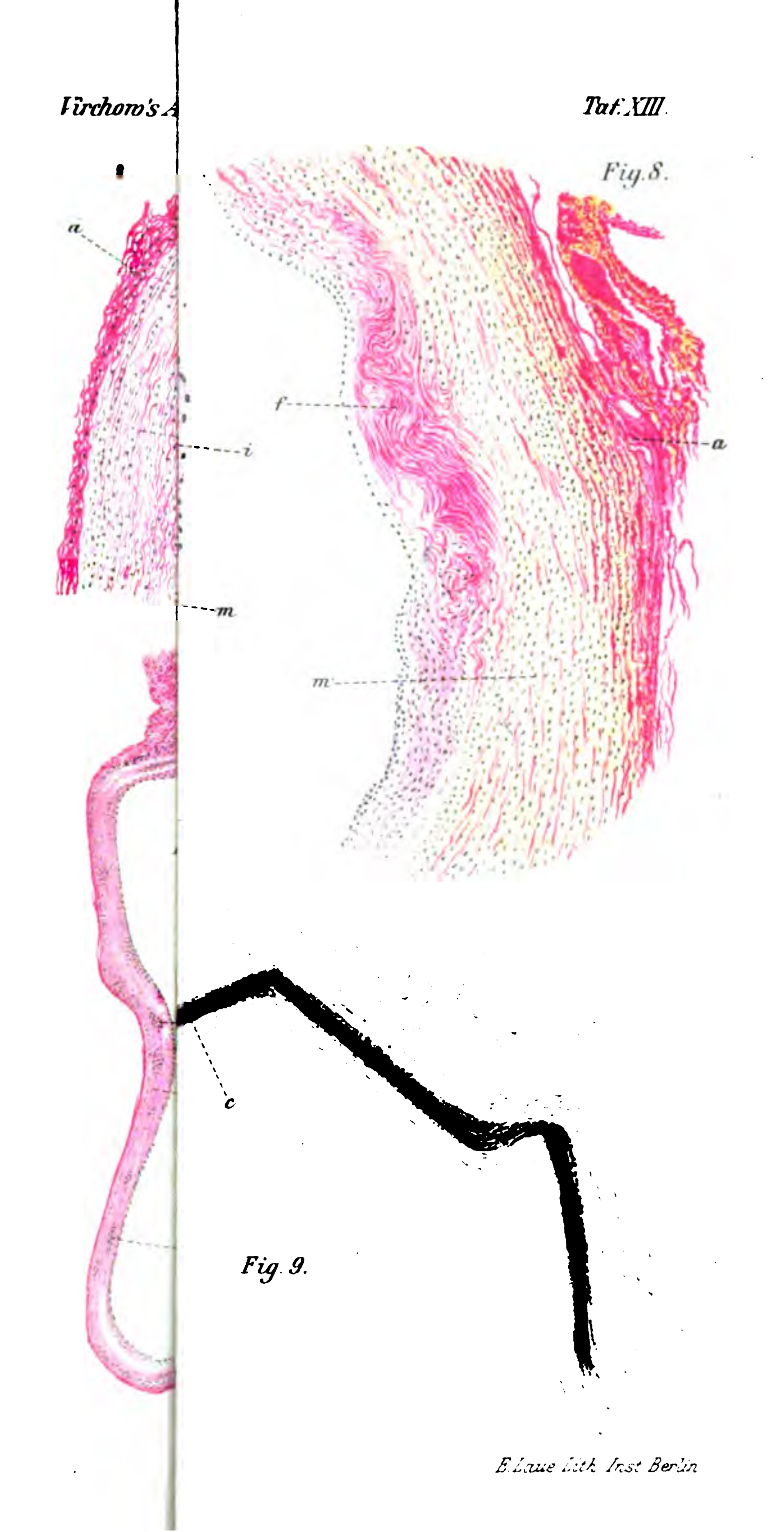


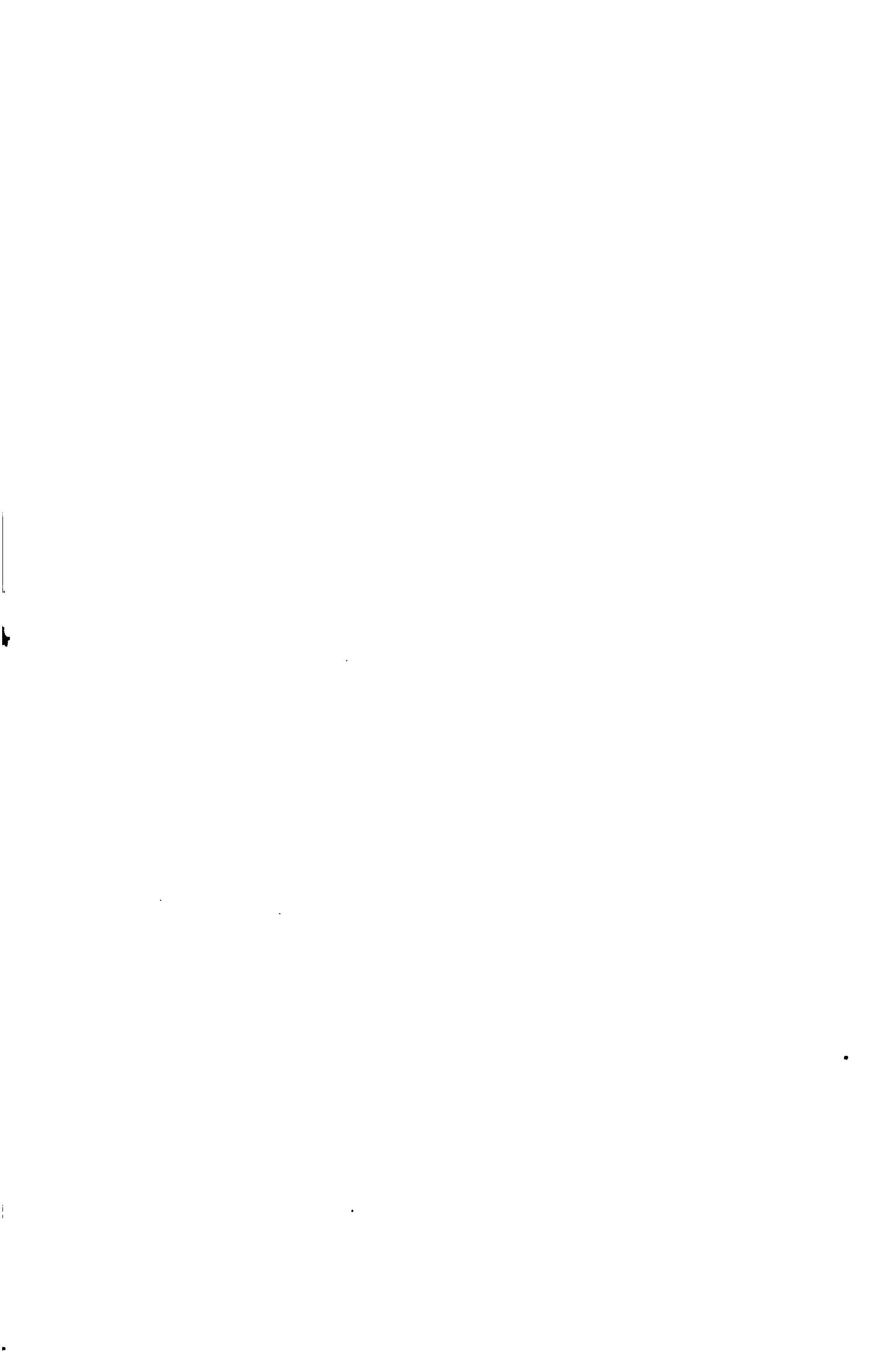
Fig. 1.

Fig.



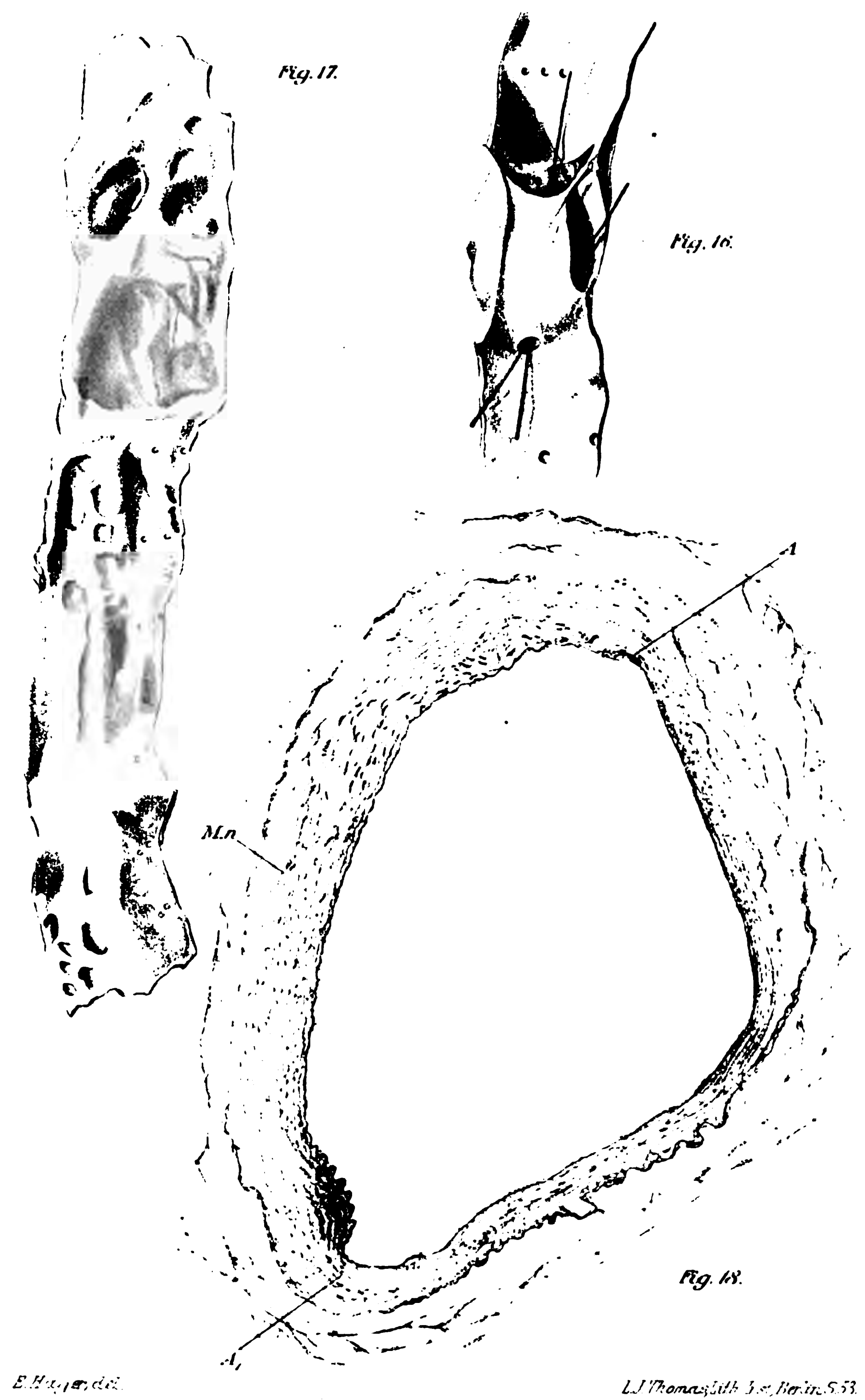
E. Laue lith. Inst. Berlin







Taf. X.


Fig. 17.
Fig. 16.
Fig. 18.
A
A,
M.n

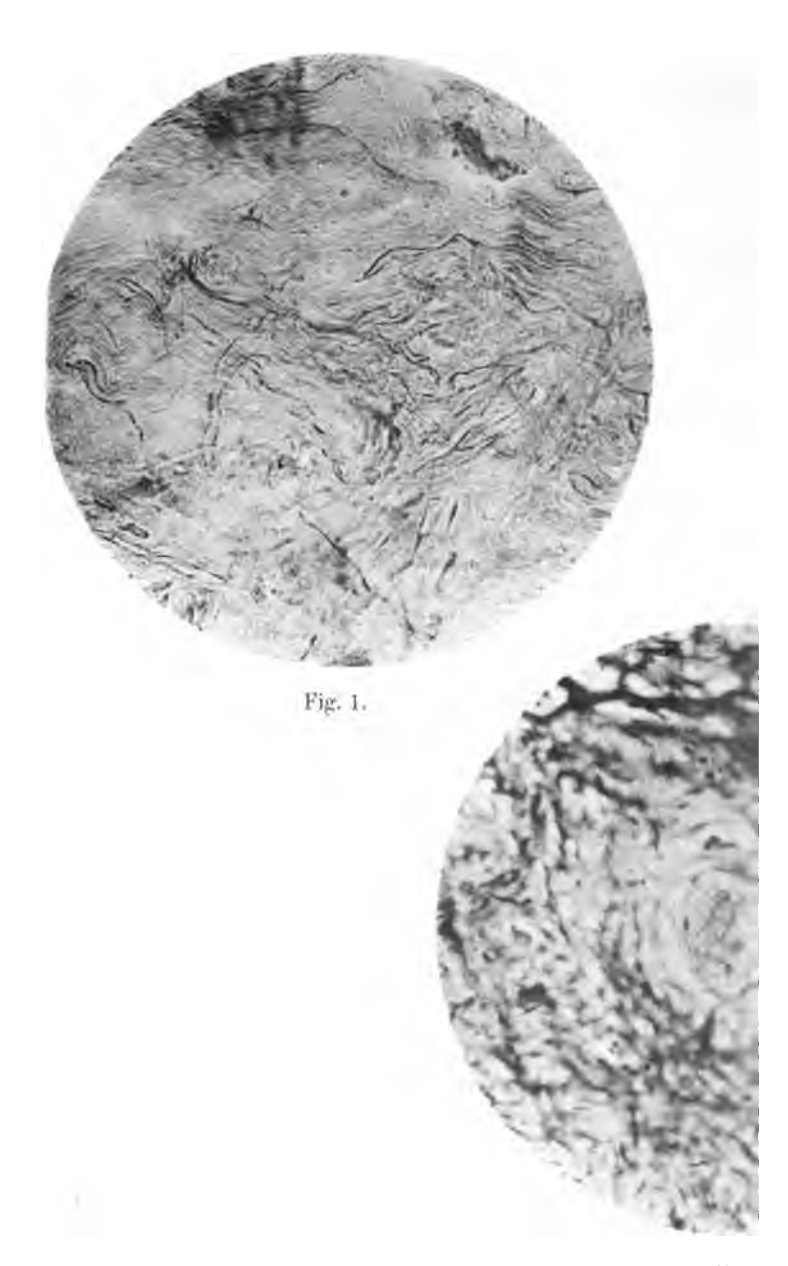
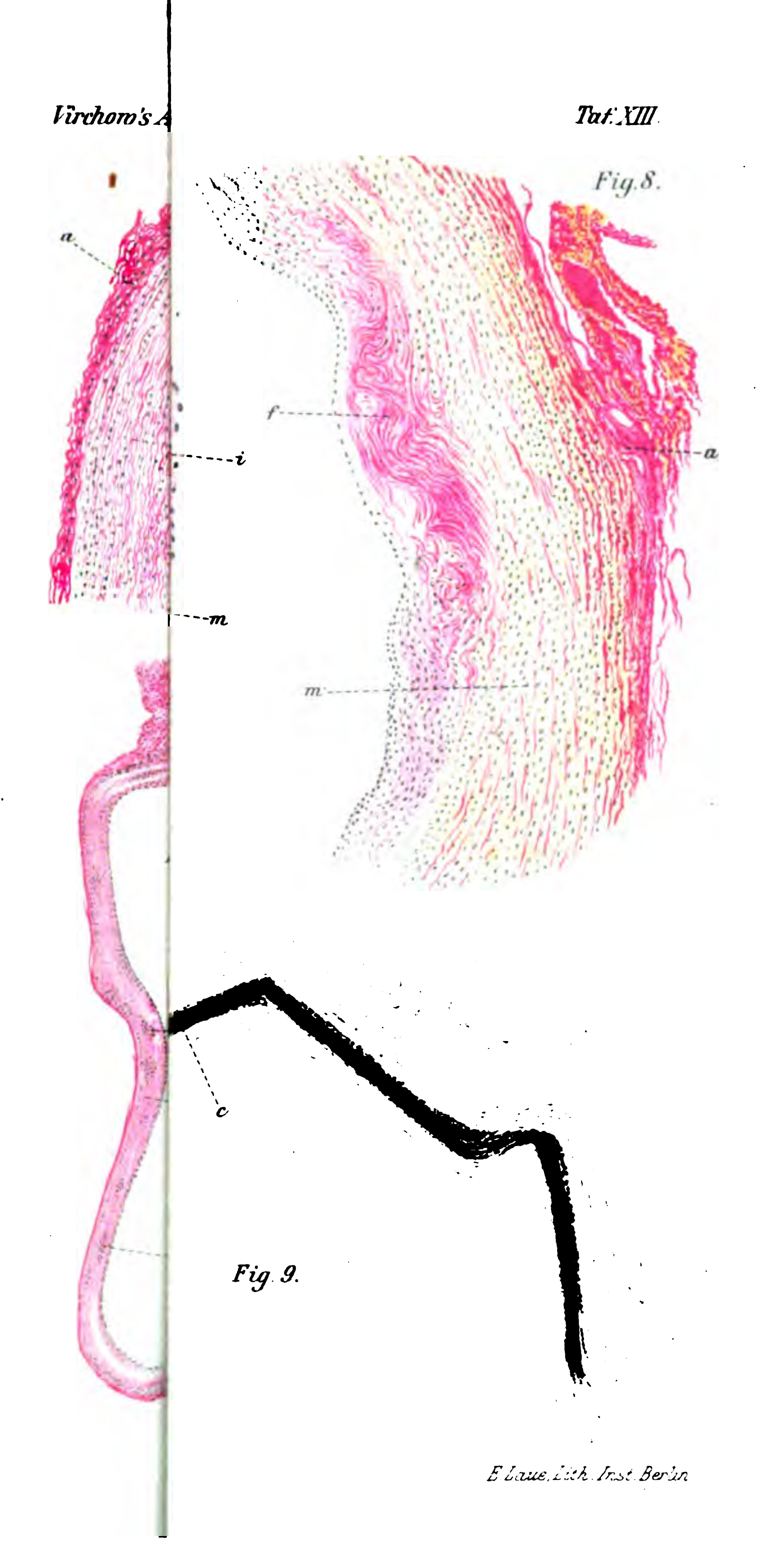


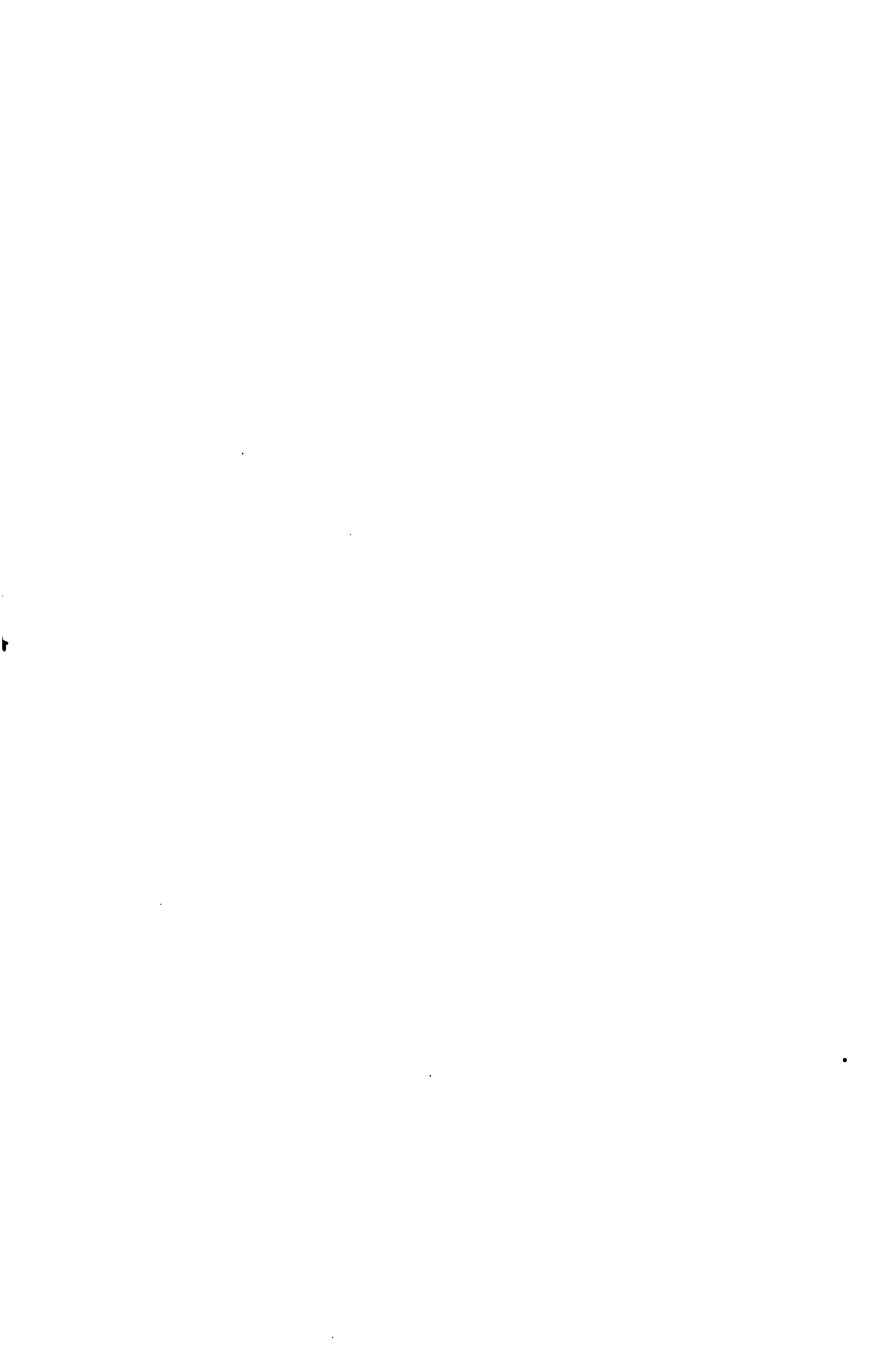
Fig. 1.

Fig.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin.






Virchows
220243
V.191

